Aus der II. Inneren Abteilung
des Städtischen Krankenhauses Berlin-Neukölln
Chefärztin: Prof. Dr. I. Boll

DIE WIRKUNG VON THROMBOZYTHÄMIE-SERUM AUF BLUTKULTUREN VON PATIENTEN MIT MYELOPROLIFERATIVEN ERKRANKUNGEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Katharina Susanna Zeller
aus Salzburg
Österreich

1985

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549620_0007

Druck: Copy-Center in Dahlem
Ladenbergstraße 2-4
1000 Berlin 33
Tel. 831 40 25

Aus der II. Inneren Abteilung
des Städtischen Krankenhauses Berlin-Neukölln
Chefärztin: Prof.Dr.I.Boll

DIE WIRKUNG VON THROMBOZYTHÄMIE-SERUM AUF BLUTKULTUREN VON PATIENTEN MIT MYELOPROLIFERATIVEN ERKRANKUNGEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Katharina Susanna Zeller

aus Salzburg
Österreich

Referent: Frau Prof.Dr.I.Boll

Korreferent: Herr Prof.Dr.H.Gerhartz

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 15.4.1985

Seite

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG und FRAGESTELLUNG 4

II. MATERIAL und METHODE

1. MATERIAL

1.1. Blutzellen 10

1.2. Thrombozythämie-Serum 10

2. METHODE

2.1. Kultivierung 12

2.2. Auswertung 13

III. ERGEBNISSE

1. ERGEBNISSE der CML-BLUTKULTUREN

1.1. Versuch I 19

1.2. Versuch II 23

1.3. Versuch III 27

1.4. Versuch IV 31

1.5. Versuch V 35

1.6. Versuch VI 39

1.7. Versuch VII 43

2. ERGEBNISSE der OMS-BLUTKULTUREN

2.1. Versuch VIII 47

2.2. Versuch IX 51

2.3. Versuch X 55

3. ERGEBNISSE der MITTELWERTE

3.1. CML-Blutkulturen 59

3.2. OMS-Blutkulturen 69

4. ZUSAMMENFASSUNG der ERGEBNISSE 74

IV. DISKUSSION 75

V. ZUSAMMENFASSUNG der ARBEIT 78

VI. LITERATURVERZEICHNIS 79

VII. TABELLENANHANG 86

I. EINLEITUNG und FRAGESTELLUNG

Die Chronisch-myeloische Leukämie (CML) und die Osteomyelosklerose (OMS) werden dem Formenkreis der myeloproliferativen Syndrome zugerechnet (DAMESHEK, 1951). Für diese Erkrankungen ist das Vorkommen aller granulozytärer Vorstufen im peripheren Blut typisch. Man findet aber auch kernhaltige erythropoetische Zellen, Megakaryoblasten und atypische kleine Megakaryozyten, Mikrokaryozyten (QUEISSER, 1978a).

Die CML ist durch eine exzessiv gesteigerte Granulopoese gekennzeichnet. In klassischen Fällen geht sie mit einer hochgradigen Leukozytose einher, seltener sind aleukämische Verlaufsformen (BEGEMANN, 1982).

Die OMS ist durch die Veränderungen innerhalb der hämopoetischen Zellreihen nur unvollständig definiert. Charakteristisch ist die Fibrosierung und Sklerosierung des Knochenmarks (HUNSTEIN, 1974).

Die Pathogenese dieser Krankheiten ist noch nicht ausreichend geklärt. Es scheint jedoch eine Störung in der Regulation der Hämopoese vorzuliegen. Der Defekt kann primär in der erkrankten Zelle liegen, die nicht mehr adäquat auf humorale Regulationsfaktoren reagiert, oder diese Faktoren werden durch den leukämischen Prozeß in ihrer Bildung beeinflußt. Möglicherweise spielen beide Mechanismen eine Rolle.

Erhöhte Thrombozytenzahlen werden auch im Zusammenhang mit einer Vielzahl von Erkrankungen beobachtet, z.B. Traumata, Eisenmangelanämien, akuten und chronischen Infekten, malignen Tumoren, akuten Blutungen, nach Operationen und nach Splenektomie (EBBE, 1974;

QUEISSER, 1978b). Man spricht in diesen Fällen von reaktiven Thrombozytosen.
Unter Thrombozytose versteht man eine zeitlich limitierte Erhöhung der Plättchenzahlen, die in Verbindung mit einer bestimmten Grundkrankheit auftritt. Es besteht keine Einigkeit darüber, ab welcher Zahl eine Thrombozytose vorliegt. Als Grenzwerte sind Zahlen zwischen 300000 und 450000 pro Mikroliter angegeben. Liegt die Zahl darüber, besteht sicher eine Thrombozytose (QUEISSER, 1978b).
Zur Unterscheidung von Thrombozytose und Thrombozythämie ist die Menge der Blutplättchen nicht ausreichend.

Die Thrombozythämie kommt im Rahmen myeloproliferativer Erkrankungen vor und ist auch als eigenständiges Krankheitsbild bekannt (GUNZ, 1960; OZER et al., 1960; SILVERSTEIN, 1968).
Das Knochenmark ist in allen drei Reihen der Hämopoese hyperplastisch mit besonderer Vermehrung der Megakaryozyten und einer Ansammlung von Thrombozytenaggregaten (QUEISSER, 1978c). Diese Tatsache und der Nachweis des Philadelphia-Chromosoms sind Hinweise auf eine Beteiligung der undeterminierten Stammzelle am Krankheitsgeschehen (WOODLIFF et al., 1967).

Die Aufgabe der Megakaryozyten ist die Produktion von Thrombozyten und damit die Aufrechterhaltung der Gefäßintegrität. Der menschliche Körper ist auf intakte Blutstillung angewiesen, d.h. auf eine ausreichende Menge an Plättchen im zirkulierenden Blut und deren Ersatz nach Blutverlusten.
Der im Blut kreisende Thrombozyt stellt das Produkt einer zellulären Bildungs- und Reifungskette dar. Bei zellphysiologischer Betrachtung läßt sich dieses System in vier Kompartimente aufgliedern: Der Megakaryopoese im Knochenmark ist ein Stammzellkompartiment vorgeschal-

tet, das für die Aufrechterhaltung dieses Systems sorgt und Zellen produziert, die zu Megakaryozyten ausreifen. Die Besonderheit der Megakaryopoese gegenüber allen anderen Zellreihen liegt darin, daß die Megakaryozyten keine Zellteilungen durchmachen. Infolgedessen entspricht die Zahl der Megakaryozyten der Zahl der in das System eingeströmten Stammzellen. Es folgen mehrere Polyploidierungsschritte der Zellkerne, die mit zytoplasmatischen Reifungsvorgängen gekoppelt sind. Schließlich kommt es zur Ablösung von Zytoplasmafragmenten aus den Megakaryozyten, den Thrombozyten, die ins periphere Blut ausgeschwemmt und in der Milz gespeichert werden (QUEISSER, 1978d).
Die unreifste Zelle wird als Megakaryoblast bezeichnet, der sich noch mitotisch teilt und vermehrt, die reiferen als Promegakaryozyten und Megakaryozyten (BOLL, 1980).

MAXIMOW (1909) hat als erster eine monophyletische Theorie der Blutbildung aus nicht-ortsgebundenen Stammzellen entwickelt.
Man unterscheidet zwei Kategorien von Stammzellen: pluripotente Stammzellen, die sich in alle Zellreihen differenzieren und sich fast unbegrenzt reproduzieren können und die determinierten Stammzellen, eine Tochtergeneration der ersten, die nur eine eingeschränkte Fähigkeit zur Reproduktion besitzen und in Richtung auf Erythropoese, Granulopoese, Lymphopoese und Megakaryopoese determiniert sind. Diese Zellen sind eine der Angriffspunkte für humorale Regulationsfaktoren. So wirkt das Erythropoetin auf die erythropoetisch determinierte Stammzelle (KUBANEK et al., 1969), während granulopoetisch determinierte Zellen einen Colony Stimulating Factor benötigen (BOLL, 1968; METCALF, 1971; ROBINSON, 1972).

Die Regulation der pluripotenten Stammzelle ist noch

nicht völlig überschaubar. Sie kann durch Hormone, durch das Milieu im hämatopoetischen Gewebe, das sog. Hämatopoetische Microenvironment, und durch direkte Zell-Zell-Interaktionen erfolgen (WOLF et al., 1968; NAKEFF, 1982).

Seit mehr als zwanzig Jahren besteht kein Zweifel darüber, daß die Thrombopoese hämostatischen Regelmechanismen unterliegt.
Der Produktionsort, die Bildung, die Struktur und der Wirkungsmodus dieses postulierten Thrombopoetins sind weitgehend ungeklärt (LEVIN et al., 1979; EBBE, 1974).

Ein Anhaltspunkt für eine humorale Regulation der Thrombopoese ergibt sich aus der Beobachtung, daß einer Verminderung der zirkulierenden Thrombozyten durch Austauschtransfusionen mit plättchenarmen Blut oder durch Antithrombozytenserum mit einer gewissen Zeitverzögerung eine Größenzunahme, erhöhte Polyploidie und eine gesteigerte Ausreifung der Megakaryozyten folgt (HARKER, 1968; ODELL, 1969; EBBE, 1968a,b).
Eine Stimulation der Thrombopoese kann durch den Einbau von $Na_2{}^{35}SO_4$ oder ^{75}Se-Methionin in Plättchen nachgewiesen werden. Beide Isotope werden in das Plasma von Megakaryozyten eingebaut, und markierte Thrombozyten erscheinen im peripheren Blut (EVATT, 1969; HARKER, 1970; NAKEFF et al., 1975).
Eine Thrombopoese stimulierende Wirkung zeigen Plasma und Serum thrombopenischer Menschen und Tiere (DASSIN et al., 1983; McDONALD et al., 1974, 1975; NAKEFF, 1975; EVATT et al., 1979).
Eine Erhöhung der Thrombozytenzahl durch Thrombozyteninfusionen führt zu einer verringerten Bildung von Thrombozyten, wie durch Markierung der Thrombozyten mit ^{75}Se-Methionin nachweisbar ist. Gleichzeitig wird die Zahl, Größe und Polyploidie der Megakaryozyten reduziert und

die Bildung neuer megakaryopoetischer Zellen aus dem Stammzellkompartiment gehemmt (CRONKITE et al., 1961; ODELL et al., 1967; HARKER, 1969; PENINGTON und OLSEN, 1970; GOLDBERG, 1977; LONG, 1979).
Allerdings kommt es nie zu einer vollständigen Unterdrückung der Neubildung, so daß der peripheren Plättchenzahl nicht alleine eine Bedeutung bei der Regulation zukommt.

HARKER und FINCH (1969) waren die ersten, die auf einen zweiten Regulationsfaktor hinwiesen. Dieser Faktor wird als Megakaryopoese stimulierender Faktor bezeichnet. Er soll auf die determinierte Stammzelle wirken und deren Differenzierung und Proliferation bewirken (WILLIAMS, 1979; NAKEFF, 1982).
Möglicherweise spielen noch andere Faktoren und Zell-Zell-Interaktionen eine Rolle (NAKEFF, 1982).
Untersuchungen von BOLL (1979), METCALF (1977) und NAKEFF (1977) weisen darauf hin, daß es sich bei der megakaryopoetisch determinierten Stammzelle um eine kleine diploide blastenähnliche Zelle handeln muß.

Das Auftreten von reaktiven Thrombozytosen auf einen nicht-thrombopenischen Stimulus ist eines der großen Hindernisse für ein befriedigendes allgemeines Konzept der Regulation der Thrombopoese.
Die Thrombozythämien und die erhöhte Anzahl von Megakaryozyten im Rahmen myeloproliferativer Erkrankungen werden als direkte Folge eines Stammzelldefektes, der für diese Erkrankungen charakteristisch ist, gesehen (ADAMSON, 1978; DOVER et al., 1981). Über die Natur dieses Defektes und über das Verhalten der humoralen Regulationsfaktoren bei diesen Erkrankungen ist wenig bekannt.
Im Serum von Patienten mit Thrombozythämien konnten bisher keine erhöhten Konzentrationen von Megakaryopoese stimulierenden Faktoren nachgewiesen werden, die die ge-

steigerte Megakaryozytenmasse erklären würden (HOFFMAN et al., 1981; GEWIRTZ et al., 1983).
Nachgewiesen sind allerdings erhöhte Thrombopoetinspiegel (HARKER und FINCH, 1960; McDONALD, 1975; SCHREINER et al., 1980).

Es gibt eine Reihe von Techniken, die es erlauben, megakaryopoetische Zellen aus Knochenmark und Blut zu kultivieren und ihre Proliferation und Differenzierung zu beobachten (METCALF, 1975; NAKEFF, 1976; WILLIAMS et al., 1978; MIZOGUCHI, 1979; MAZUR et al., 1981; NAGASAWA et al., 1982).
In Blutkulturen von Patienten mit CML und OMS können signifikant mehr megakaryopoetische Zellen als in normalen Kulturen gezüchtet werden (KOEPPEN, 1981; ASH et al., 1982; VAINCHENKER et al., 1982; GEWIRTZ et al., 1983). Diese Ergebnisse lassen auf einen gesteigerten Stammzellpool bei diesen Erkrankungen schließen.

Unser Anliegen ist es, das Verhalten dieser Stammzellen in vitro unter Zusatz von Seren von Patienten mit Thrombozythämien zu untersuchen.

Folgende Fragen sollen geklärt werden:

Welche Proliferations- und Differenzierungstendenz haben Blutzellen von Patienten mit CML und OMS bei Zusatz von Thrombozythämie-Serum im Vergleich zu Kontrollen mit AB-Plasma und Eigenserum?

Werden die im Blut kreisenden Stammzellen vermehrt oder vermindert in Megakaryozyten umgewandelt?

Welchen Einfluß hat der Serumzusatz auf die anderen Zellreihen?

II. MATERIAL und METHODE

1. MATERIAL

1.1. Blutzellen

Es wurden Blutproben von sieben Patienten mit Chronisch-myeloischer Leukämie und von drei Patienten mit Osteo-myelosklerose entnommen.
Vor der Blutabnahme wurde die Spritze mit Heparin ausgespült. Das gewonnene Blut wurde mit Macrodex 10%^{R} im Verhältnis 1:6 verdünnt und so lange senkrecht gelagert, bis die Erythrozyten sedimentiert waren. Die so entstandene Zellsuspension wurde abgesaugt und in ein steriles Gefäß gegeben.

1.2. Thrombozythämie-Serum

Das Venenblut von zwei Patientinnen mit Thrombozythämie wurde nach Sedimentation zentrifugiert und der zellfreie Überstand als Testzusatz verwendet.

Thrombozythämie-Serum I

Serumspenderin: E.K., geb.: 1.8.1900
Blutentnahme: 2.5.1979
Diagnose: Megakaryozytäre Myelose
Anämie
Biventrikuläre Herzinsuffizienz
Hyperurikämie
Therapie: Digimerck^{R}
Dytide H^{R}
Allomaron^{R}

Blutbild vom 2.5.1979:

Erythrozyten	3,6	Mill/µl
Hb	10,4	g%
Hkt	33,6	%
HbE	28,9	pg
Thrombozyten	1,527	Mill/µl
Leukozyten	13 500	/µl
Basophile	1	%
Eosinophile	8	%
Segmentkernige	70	%
Lymphozyten	14	%
Monozyten	7	%
Anisozyten und Poikilozyten		

Beckenkammpunktat vom 2.5.1979:
zellreich, Steigerung der Erythropoese, Granulopoese und Thrombopoese, Ringsideroblasten und Siderozyten, geringe Vermehrung des Bindegewebes. Veränderungen im Sinne einer megakaryozytär-granulozytären Myelose.

Thrombozythämie-Serum II

Serumspenderin: A.G., geb.: 23.9.1910
Blutentnahme: 5.6.1981
Diagnose: Megakaryozytäre Myelose
Anämie
Herzinsuffizienz
Therapie: Lanitop^{R}
Blutbild vom 5.6.1981:

Erythrozyten	3,2	Mill/µl
Hb	9,5	g%
Thrombozyten	1,6	Mill/µl
Leukozyten	9 700	/µl
Basophile	3	%
Eosinophile	50	%
Stabkernige	11	%
Segmentkernige	21	%
Lymphozyten	10	%
Monozyten	5	%

Beckenkammpunktat vom 5.6.1981:
Ausgeprägte Vermehrung der Megakaryopoese, Steigerung der Granulopoese. Der Befund entspricht einer Megakaryozytären Myelose.

2. METHODEN

2.1. Kultivierung

Die Zellsuspension wurde nach Bestimmung der absoluten Zellzahl in der SCHILLING-Zählkammer mit RPMI-Medium (Firma Servomed) soweit verdünnt, daß der Ansatz etwa 2000 Zellen /µl enthielt.

Es wurden zwei Testreihen angelegt.

Die Kontrollkulturen enthielten:
- 1,8 ml Zellsuspension in RPMI-Medium mit 200 mg% Glucose und 200 mmol L-Glutamin
- 1,2 ml tiefgefrorenes und kurz vor Gebrauch aufgetautes nicht-homologes AB-Plasma (entspricht 40%) bzw. Eigenserum
- 2 Tropfen Strepto-Binotal-Lösung

Der Testansatz bestand aus:
- 1,8 ml Zellsuspension mit den oben genannten Zusätzen
- 1,2 ml Thrombozythämie-Serum
- 2 Tropfen Strepto-Binotal-Lösung

Jeweils 0,5 ml der Ansätze wurden in fünf verschließbare EPPENDORF-Gefäße pippetiert, verschlossen und bis zu zehn Tagen bei 37°C inkubiert.

2.2 Auswertung

Von jeder Kultur wurde ein Orginalpräparat angefertigt und nach PAPPENHEIM gefärbt. Diese Präparate lieferten die Ausgangswerte für die Beurteilung der in den Kulturen eingetretenen Zellverschiebungen.
Am zweiten, vierten, sechsten, achten und zehnten Tag wurden Stichproben zur Zellzählung und Anfertigung von Zytozentrifugenausstrichen, die mit May-Grünwald- und Giemsa-Lösung panoptisch gefärbt wurden, entnommen.
Durch die Bestimmung der Zellzahlen konnten die Relativwerte in die Absolutwerte umgerechnet werden.
Die Auswertung erfolgte mit Hilfe eines Ölimmersionsmikroskops bei 1000 facher Vergößerung.
Pro Ausstrich wurden, soweit möglich, 500 Zellen differenziert.
Die allgemeine morphologische Klassifizierung erfolgte nach den von BOLL (1980) aufgestellten Kriterien und nach den Atlanten von HECKNER (1981) und WENDT (1981).

Die kernhaltigen Zellen der Erythropoese

Proerythroblast	PE
Basophiler Erythroblast	bE
Polychromatischer "	pE
Oxyphiler Erythroblast	oE
Reifer Erythroblast	rE

Die Zellen der Granulopoese und Monopoese

Myeloblast	Mbl
Promyelozyt	Promy
Myelozyt	My
Metamyelozyt	Meta
Stabkerniger Granulozyt	Stab
Segmentkerniger "	Segm
Promonozyt	Promo
Monozyt	Mono
Makrophage	Makro

Die eosinophilen und basophilen Zellen werden wegen geringer Zahlen den Neutrophilen zugerechnet.
Als Granuloblasten (Gbl) werden die teilungsfähigen Granulozyten (von Myeloblast bis einschließlich Metamyelozyt) und die Vorläuferzellen der Monopoese bezeichnet und gehen in die Berechnung des weißen Mitoseindex ein.

Lymphopoese

Lymphozyt	Ly

Die Zellen der Megakaryopoese

Megakaryoblast	Mebl
Promegakaryozyt	Promeg
Megakaryozyt	Mega

Da in dieser Arbeit besonderer Wert auf die Differenzierung der megakaryopoetischen Zellen (MegZ) gelegt wird, werden diese kurz beschrieben.

Megakaryoblast (Bild 1): dunkelbasophiles Zytoplasma wie der PE, aber oft kleiner; gekerbter oder zweikerniger Kern, netzige Kernstruktur; feinste Zytoplasmafortsätze, die oft die Zelloberfläche überragen; keine Granulation.

Promegakaryozyt (Bild 2): größer als der Megakaryoblast; großer gelappter oder mehrere Kerne; viel schwach basophiles Zytoplasma; evtl. schon azurophile Granulation.

Megakaryozyt (Bild 3): mehr und nur acidophiles Zytoplasma mit der typischen Felderung; vielgestaltete, sehr große Zellen; stark gelappter, z.T. übersegmentierter Kern.

Sehr kleine Megakarozyten mit einem runden Kern werden als Mikrokaryozyten bezeichnet. Sie haben die typische Felderung des Zytoplasmas.

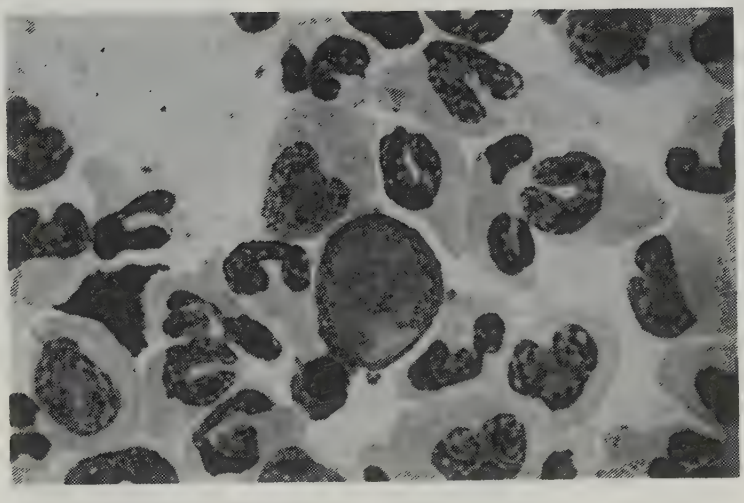


Bild 1: Megakaryoblast im Originalpräparat des Patienten M.M. (CML)

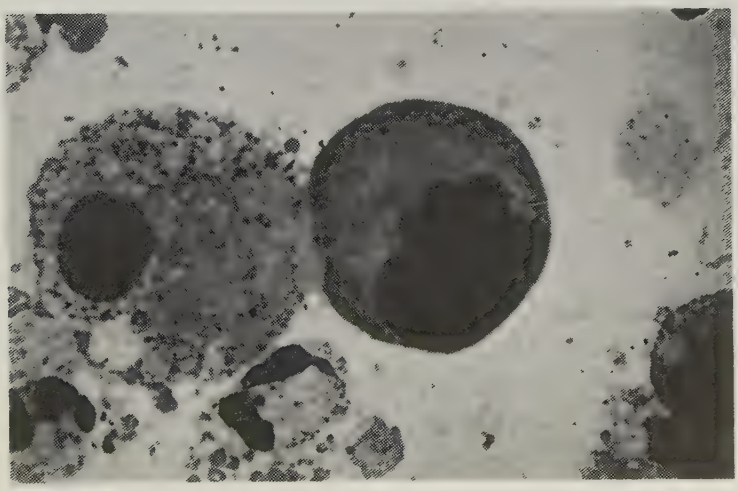


Bild 2: Promegakaryozyt in der Kontrollkultur der Patientin F.L. (CML) mit Eigenserum am 6.Kulturtag

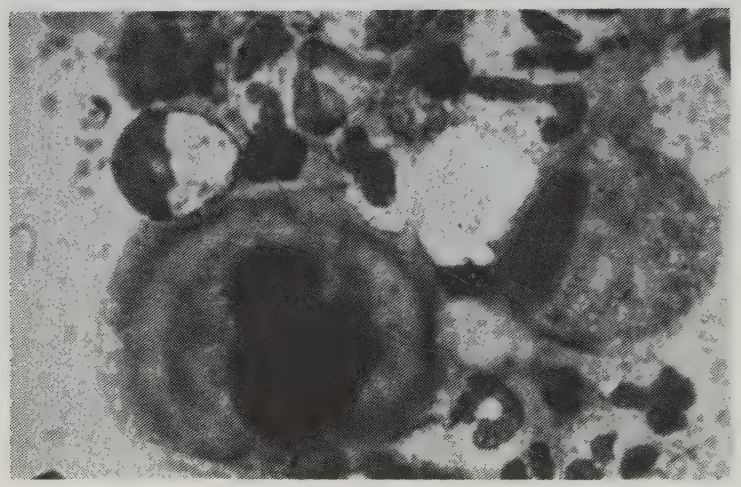


Bild 3: Megakaryozyt in der Kontrollkultur der Patientin F.L. (CML) mit Eigenserum am 6.Kulturtag

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte anhand von Kriterien der Proliferationskinetik:

- Mitoseindex
- Reifungskurven
- Reifungsindex

Der Mitoseindex (MI) ist ein Maß für die Regeneration des Blutgewebes. Alle Mitosen werden in Verhältnis zu den teilungsfähigen Zellen der weißen Reihe gesetzt. Mitosen der Erythropoese kamen nicht vor.
Vereinzelt wurden mitoseähnliche Figuren innerhalb der Megakaryopoese gesehen.

Reifungskurven: Additiv aufgetragene Differentialverteilung aller Zellen der weißen Reihe in Abhängigkeit von der Kulturdauer.
Für die megakaryopoetische Reihe wird eine gesonderte Kurve angegeben.
Auf der Abszisse ist die Zeit in Tagen, auf der Ordinate die fortlaufende prozentuale Verteilung der Zellen aufgetragen. Der Anteil der einzelnen Zellen wird durch das Feld dargestellt, das von den entsprechenden Kurven begrenzt wird.

Der Reifungsindex (Gbl/Gz) ist ein Kriterium für den Ausreifungsgrad der weißen Reihe. Er wird aus dem Verhältnis von Granuloblasten zu reifen Granulozyten berechnet.
Eine niedrige Zahl des Quotienten bedeutet eine weitgehende Ausreifung der Granulozyten, während eine Erhöhung des Wertes für eine Reifungshemmung spricht.

Signifikanzberechnung

Die Berechnungen wurden mit Hilfe des X^2-Verfahrens nach PEARSON gemacht. X^2 ist ein Maß für die Übereinstimmung der verglichenen Werte und wird nach der Formel

$$X^2 = \frac{(B - E)^2}{E}$$

berechnet. B stellt den Beobachtungswert und E den Erwartungswert dar, der nach der Nullhypothese zu berechnen ist. Die Irrtumswahrscheinlichkeit p wird nach dem ermittelten X^2- Wert aus statistischen Tabellen abgelesen. Bei p-Werten, die kleiner als 10^{-2} sind, wird in dieser Arbeit von Signifikanz gesprochen.
Auf Signifikanz wurden die megakaryopoetischen Zellen, die Granulozyten und die Granuloblasten untersucht.

III. ERGEBNISSE

1.ERGEBNISSE der CML-BLUTKULTUREN

1.1. Versuch I:

Patientin F.L., geb.: 30.8.1906
Blutentnahme: 12.8.1980
Diagnose: Chronisch-myeloische Leukämie
Herzinsuffizienz

Therapie zum Zeitpunkt der Blutentnahme:
Lanitop^{R}

Blutbild vom 16.12.1980:

Erythrozyten	3,76	Mill/µl
Hb	11,2	g%
Hkt	37,8	%
HbE	29	pg
Thrombozyten	560 000	/µl
Leukozyten	26 900	/µl
Basophile	5	%
Eosinophile	3	%
Myeloblasten	1	%
Promyelozyten	2	%
Stabkernige	16	%
Segmentkernige	67	%
Lymphozyten	5	%
Monozyten	1	%

Beckenkammpunktat vom 12.8.1980:

zellreich, starke Vermehrung der Granulopoese mit Linksverschiebung, reichlich Mitosen, toxische Granulationen, normale Erythropoese, Megakaryoblasten und viele Megakaryozyten in allen Reifestufen, Mikrokaryozyten.

Reifungskurve der Granulopoese (Abb.1)

Am zweiten Tag deutliche Vermehrung der Granuloblasten, am 4. und 6.Tag sind auch die Granulozyten im Testansatz (SI) gegenüber der Kontrolle mit Eigenserum vermehrt. An den letzten beiden Kulturtagen waren in der Kontrolle keine Zellen mehr differenzierbar.

Reifungskurve der Megakaryopoese (Abb.2)

Kontrolle: Die Megakaryoblasten zeigten am 2.Tag einen Abfall von 0,4% und bis zum 6.Tag einen Anstieg um 0,8%. Die Promegakaryozyten entwickelten sich nach 48 Stunden und erreichten am 4.Tag 2,2%. Bis zum 6.Tag waren 2,8% der Zellen zu Megakaryozyten ausgereift.

Testansatz:Der steile Anstieg der Megakaryoblasten auf 6% am 4.Tag war zwei Tage wieder ausgeglichen. Am Kulturende lag der Blastenanteil noch bei 1,5%. Die Zahl der Promegakaryozyten und Megakaryozyten hatte erst am 8.Tag die Kontrollwerte überschritten.

Der Mitoseindex war am 2.Tag im Testansatz erhöht. An den übrigen Tagen waren nur in der Kontrolle Mitosen sichtbar.

Der Reifungsindex lag am 2.Tag deutlich über dem Kontrollwert, an den anderen Kulturtagen war er in Kontrolle und Test etwa gleich.

Die Einzelwerte sind der Tab.1 im Anhang zu entnehmen.

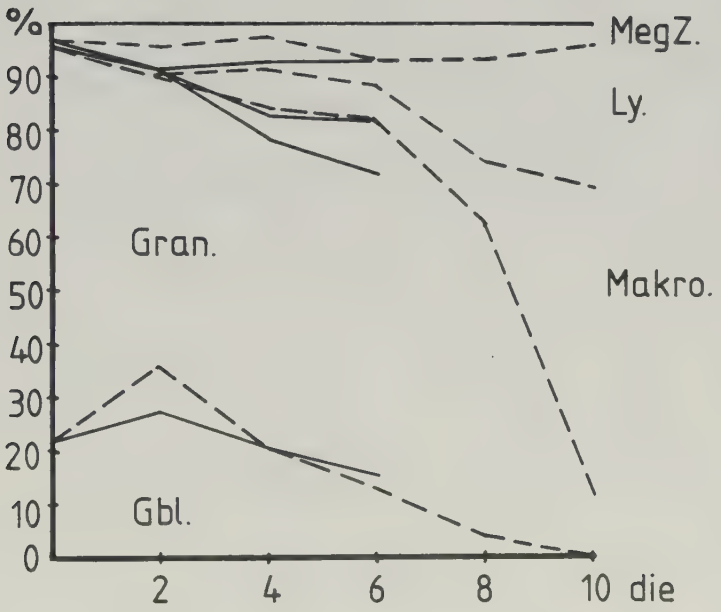


Abb.1: Verhalten der Blutzellen der Patientin F.L. mit CML in der Suspensionskultur. Additive Darstellung mit Eigenserum (——) und Thrombozythämie-Serum I (---).

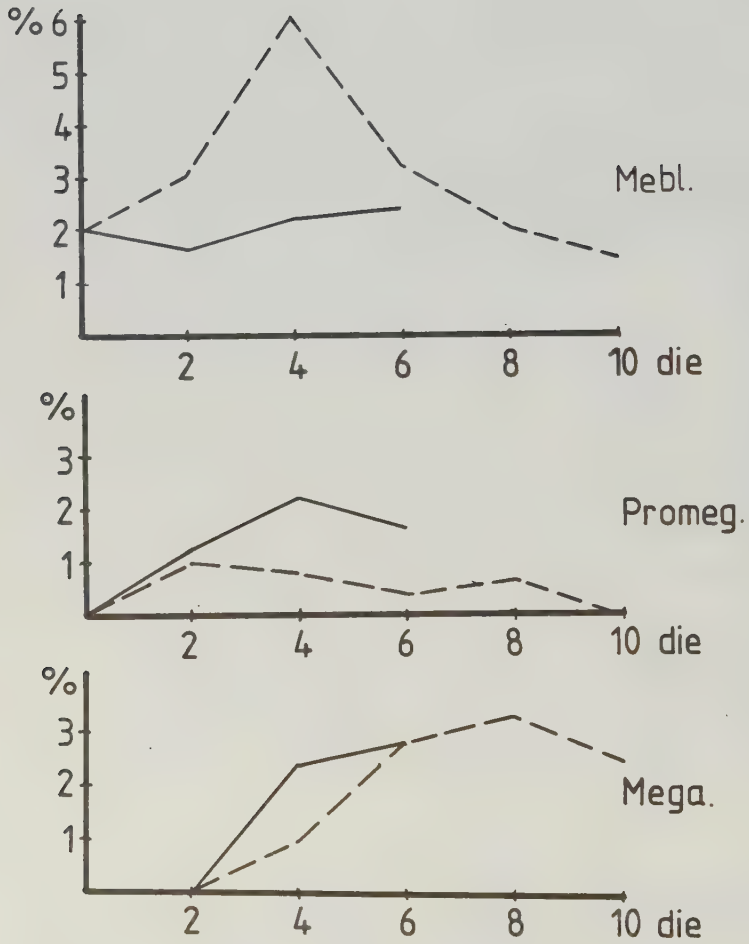


Abb.2: Verhalten der megakaryopoetischen Zellen der Patientin F.L. mit CML in der Suspensionskultur. Darstellung der Megakaryoblasten (oben), der Promegakaryozyten (Mitte) und der Megakaryozyten (unten) mit Eigenserum (——) und Thrombozythämie-Serum I (---).

1.2. Versuch II:

Patientin H.N., geb.: 22.8.1918

Blutentnahme: 4.2.1981

Diagnose: Chronisch-myeloische Leukämie

Therapie zum Zeitpunkt der Blutentnahme:
keine

Blutbild vom 4.2.1981:

Erythrozyten	1,6	Mill/µl
Hb	7,8	g%
Hkt	17	%
HbE	30,8	pg
Thrombozyten	227 000	/µl
Leukozyten	17 700	/µl
Myeloblasten	3	%
Promyelozyten	9	%
Myelozyten	24	%
Metamyelozyten	15	%
Stabkernige	11	%
Segmentkernige	22	%
Lymphozyten	1	%
Promonozyten	12	%
Monozyten	3	%
Anisozyten		

Sternalpunktat vom 30.3.1981:

zellreich, fettarm, vermehrt linksverschobene Granulopoese, verminderte Erythropoese, keine Megakaryozyten, reichlich Eisenspeicherung in Histiozyten.

Reifunskurve der Granulopoese (Abb.3)

In der Testkultur mit Thrombozythämie-Serum I ging der Anteil der Granuloblasten schneller zurück als in der Kontrolle mit Eigenserum, während sich gleichzeitig der Anteil der reifen Granulozyten steigerte.

Reifungskurve der Megakaryopoese (Abb.4)

Kontrolle: Die Menge der Megakaryoblasten blieb über den Beobachtungszeitraum gleich, mit einem geringen Anstieg am 8.Tag. Die Promegakaryozyten vermehrten sich bis zum 2.Tag leicht, verschwanden bis zum 6.Tag und erreichten am 8.Tag 0,8%. Ab dem 4.Tag waren Megakaryozyten in geringer Zahl herangereift. Am letzten Kulturtag war ihre Zahl auf 2,5% angestiegen.

Testansatz:Die Megakaryoblastenzahl war bis zum 4.Tag auf 2,5% angewachsen und betrug am Ende des Kulturzeitraumes noch 1,8%. Die Zahl der Promegakaryozyten verdoppelte sich vom 4. bis zum 8.Tag und erreichte am 10.Tag einen Maximalwert von 2,6%. Vom 2. bis zum 4. Tag vergößerte sich die Menge der Megakaryozyten auf 2,7%, fiel dann zwei Tage später auf 1,8% und stieg erneut bis zum 10.Tag auf 3,2% an.

Die Mitosen waren im Testansatz deutlich vermehrt.

Die Reifungsindizes weisen auf eine beschleunigte Ausreifung im Testansatz hin.

Die Einzelwerte für die Zellen der weißen Reihe und der Megakaryopoese, für die Mitoseindizes und Reifungsindizes sind der Tab.2 im Anhang zu entnehmen.

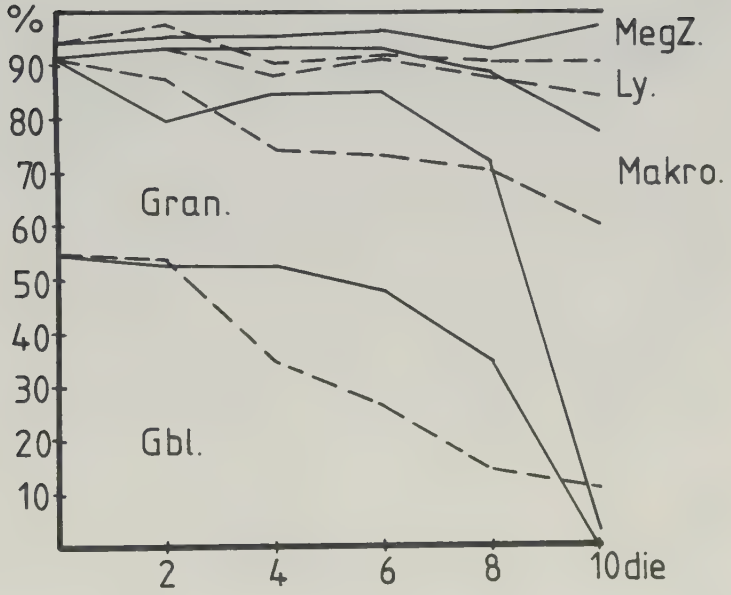


Abb.3: Verhalten der Blutzellen der Patientin H.N. mit CML in der Suspensionskultur. Additive Darstellung mit Eigenserum (——) und Thrombozythämie-Serum I (---).

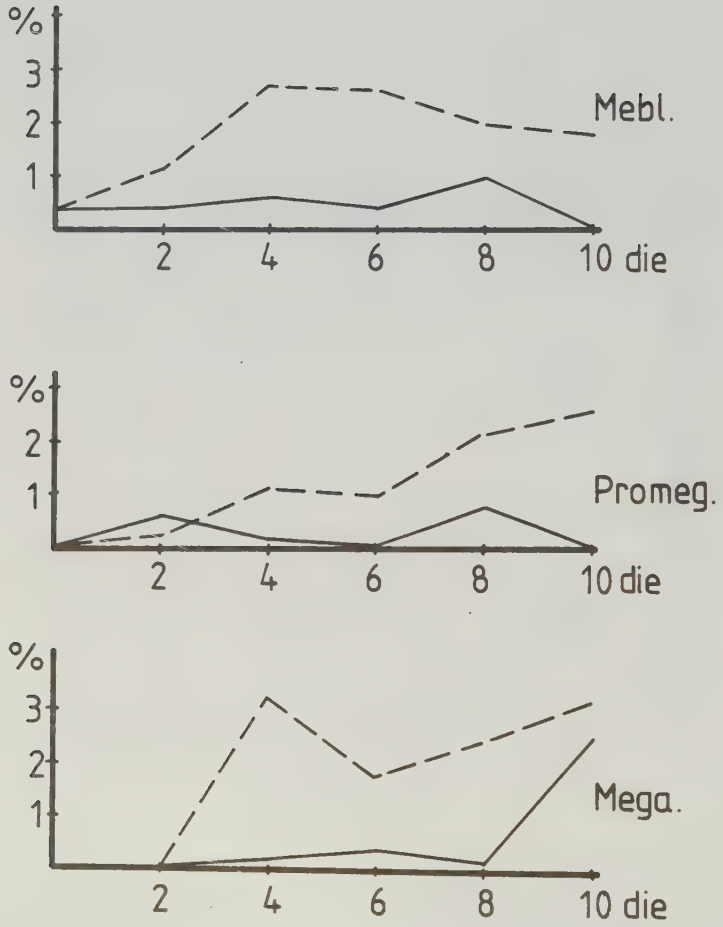


Abb.4: Verhalten der megakaryopoetischen Zellen der Patientin H.N. mit CML in der Suspensionskultur. Darstellung der Megakaryoblasten (oben), der Promegakaryozyten (Mitte) und der Megakaryozyten (unten) mit Eigenserum (——) und Thrombozythämie-Serum I (---).

1.3. Versuch III :

Patient N.M., geb.: 7.2.1924

Blutentnahme: 16.1.1981

Diagnose: Chronisch-myeloische Leukämie

Therapie zum Zeitpunkt der Blutentnahme:
keine

Blutbild vom 16.1.1981:

Erythrozyten	3,43	Mill/µl
Hb	10,5	g%
Hkt	34,3	%
HbE	30,6	pg
Thrombozyten	18 000	/µl
Leukozyten	51 500	/µl
Blasten	6	%
Metamyelozyten	12	%
Stabkernige	5	%
Segmentkernige	51	%
Lymphozyten	20	%
Monozyten	6	%

Sternalpunktat vom Januar 1981:

zellreich, fettarm, linksverschobene Granulopoese, verminderte, nicht verschobene Erythropoese, normale Lymphopoese, fast keine Megakaryozyten.

Reifungskurve der Granulopoese (Abb.5)

Der Verlauf der Kurven mit Eigenserum und mit Thrombozythämie-Serum I zeigte keine wesentlichen Unterschiede.

Reifungskurve der Megakaryopoese (Abb.6)

Kontrolle: Die Megakaryoblasten stiegen am 4.Tag auf 0,4% und waren am 8.Tag nicht mehr zu differenzieren. Die Promegakaryozyten erreichten am 4.Tag ein Maximum mit 0,6% und verschwanden bis zum 8.Tag. Die Megakaryozyten entwickelten sich bis auf 3% am 8.Tag und fielen geringfügig bis zum Ende des Kulturzeitraumes ab.

Testansatz: Die Zahl der Megakaryoblasten lag nur am zweiten und vierten Tag über dem Kontrollwert. Die Promegakaryozyten machten am 2. und 4.Tag 0,6% der Gesamtzellzahl aus. Am 8.Tag waren keine vorhanden, nach 48 Stunden waren sie wieder mit 0,3% vertreten. Die Zahl der Megakaryozyten hatte am 2. Tag schon einen Wert von 2,7% erreicht, der bis zum vorletzten Kulturtag noch anstieg und am Kulturende noch 3,3% betrug.

Die Mitosen waren in der Testreihe mit Thrombozythämie-Serum bis zum 4.Kulturtag deutlich vermehrt.

Die Werte für die Reifungsindizes weisen nur geringfügige Unterschiede auf.

Die Einzelwerte für die Zellen der weißen Reihe und Megakaryopoese, für die Mitose- und Reifungindizes sind der Tab.3 im Anhang zu entnehmen.

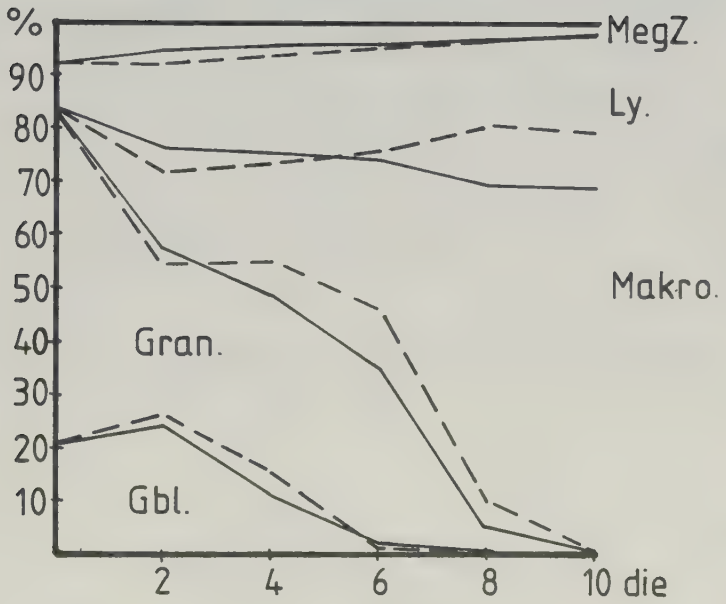


Abb.5: Verhalten der Blutzellen des Patienten N.M. mit CML in der Suspensionskultur. Additive Darstellung mit Eigenserum (——) und Thrombozythämie-Serum I (---).

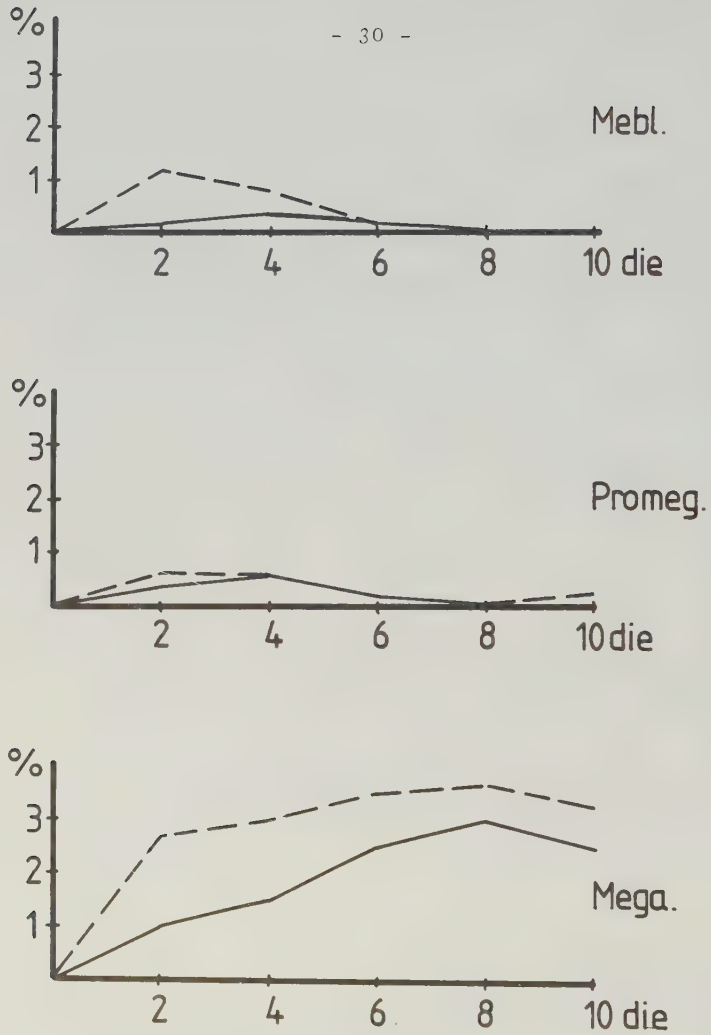


Abb.6: Verhalten der megakaryopoetischen Zellen des Patienten N.M. mit CML in der Suspensionskultur. Darstellung der Megakaryoblasten (oben), der Promegakaryozyten (Mitte) und der Megakaryozyten (unten) mit Eigenserum (——) und Thrombozythämie-Serum I (---).

1.4. Versuch IV:

Patientin E.M., geb.: 19.12.1931

Blutentnahme: 28.12.1981

Diagnose: Chronisch-myeloische Leukämie
Herzinsuffizienz
Hyperurikämie

Therapie: zum Zeitpunkt der Blutentnahme:
Novodigal^{R}
Zyloric^{R}

Blutbild vom 28.12.1981:

Erythrozyten	3,36	Mill/µl
Hb	11,5	g%
Hkt	35,4	%
HbE	34,2	pg
Thrombozyten	170 000	/µl
Leukozyten	19 500	/µl
Myeloblasten	18	%
Metamyelozyten	6	%
Stabkernige	24	%
Segmentkernige	41	%
Basophile	2	%
Eosinophile	6	%
Lymphozyten	3	%

Beckenkammpunktat vom 23.9.1980:

zellreich, fettarm, vermehrt linksverschobene Granulopoese mit toxischer Granulation, stark verminderte Erythropoese mit Megaloblasten, massenhaft Mikrokaryozyten.

Reifungskurve der Granulopoese (Abb.7)

In der Testkultur mit Thrombozythämie- Serum II zeigte sich am 2. und 10.Tag eine Vermehrung der Granuloblasten, an den anderen Tagen eine Verminderung gegenüber der Kontrolle mit AB-Plasma.
Die reifen Granulozyten waren nach dem 4.Tag in der Testreihe in größerer Menge vorhanden als in der Kontrolle.

Reifungskurve der Megakaryopoese (Abb.8)

Kontrolle: Diese Zellen waren nur am 6. und am 8.Tag zu differenzieren. Die Zahl der Megakaryoblasten halbierte sich. Die Promegakaryozyten vermehrten sich auf 1%. Die Zahl der Megakaryozyten verringerte sich leicht auf 0,8%.

Testansatz: Mit Serumzusatz II zeigte sich eine biphasische Entwicklung der Megakaryoblasten mit einem Maximum am 4. (5,9%) und am 10.Tag (4%). Die Promegakaryozyten reiften relativ gleichmäßig bis zu einem Anteil von 1,5% am Kulturende heran. Die Zahl der Megakaryozyten stieg vom 6.Tag bis zum Kulturende auf 1,3% an.
Es wurden zwei mitoseähnliche Figuren am 6.Tag in der Testreihe beobachtet.

Der Mitoseindex war in der Testkultur am 4. und am 6.Tag deutlich erhöht.

Die Reifungsindizes lassen auf eine beschleunigte Ausreifung der Testkultur schließen.

Einzelwerte sind der Tab.4 im Anhang zu entnehmen.

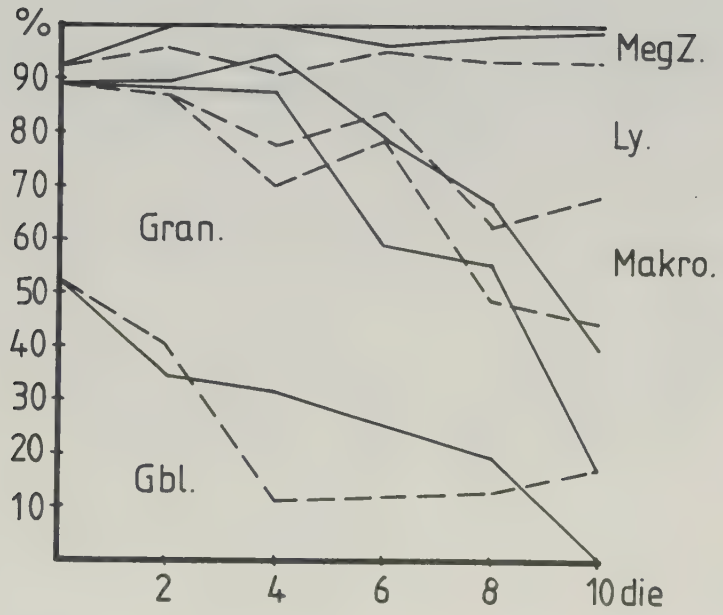


Abb.7: Verhalten der Blutzellen der Patientin E.M. mit CML in der Suspensionskultur. Additive Darstellung mit AB-Plasma (——) und Thrombozythämie-Serum II (---).

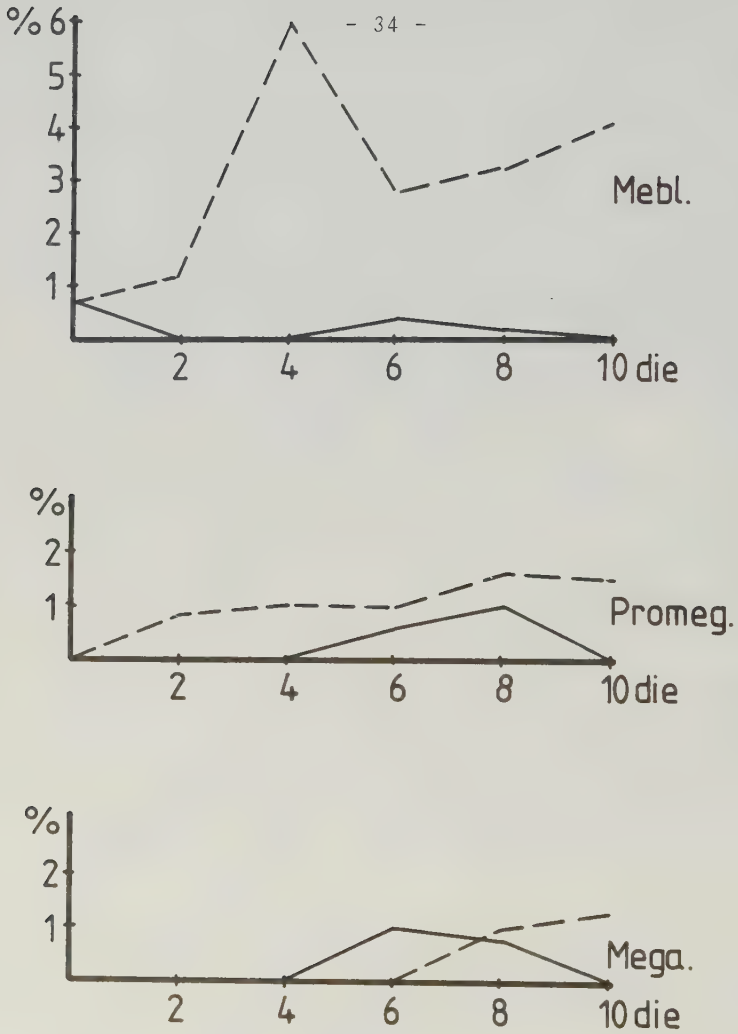


Abb.8: Verhalten der megakaryopoetischen Zellen der Patientin E.M. mit CML in der Suspensionskultur. Darstellung der Megakaryoblasten (oben), der Promegakaryozyten (Mitte) und der Megakaryozyten (unten) mit AB-Plasma (——) und Thrombozythämie-Serum II (---).

1.5. Versuch V:

Patient M.M., geb. 28.3.1959

Blutentnahme: 24.1.1983

Diagnose: Chronisch-myeloische Leukämie

Therapie zum Zeitpunkt der Blutentnahme:
keine

Blutbild vom 24.1.1983:

Erythrozyten	3,69	Mill/µl
Hb	12,4	g%
Hkt	41,2	%
HbE	33,6	pg
Thrombozyten	150 000	/µl
Leukozyten	165 000	/µl
Myeloblasten	3	%
Promyelozyten	6	%
Myelozyten	11	%
Metamyelo yten	5	%
Stabkernige	40	%
Segmentkernige	28	%
Eosinophile	1	%
Monozyten	1	%
Lymphozyten	5	%

Sternalpunktat vom 22.9.1981:
zellreich, fettarm. vermehrte, nicht verschobene Granulopoese, reichlich Mitosen, wenig verminderte Erythropoese, Megakaryozyten in allen Reifestufen, Mikrokaryozyten.

Reifungskurve der Granulopoese (Abb.9)

In der Kontrolle mit AB-Plasma waren bis zum 6.Tag alle Granuloblasten ausgereift. Am 8.und am 10.Tag waren nur noch Lymphozyten und Makrophagen zu differenzieren. In der Kultur mit Thrombozythämie-Serum II waren bis zum letzten Stichtag deutlich mehr Granuloblasten als in der Kontrolle vorhanden. Nach dem 6.Tag war auch die Zahl der reifen Granulozyten deutlich erhöht.

Reifungskurve der Megakaryopoese (Abb.10)

Kontrolle: Megakaryoblasten und Promegakaryozyten waren nur am 2.Tag zu sehen (0,2% bzw. 0,4%). Am 6.Tag waren 1,7% und am letzten Kulturtag 1% der Zellen Megakaryozyten.

Testansatz: Zunahme der Megakaryoblasten bis zum 4.Tag auf 2,5%. Am 6.Tag Rückgang auf 1,4% und erneuter Anstieg bis zum Ende des Versuches auf 2,8%. Die Promegakaryozyten erreichten am 4.Tag einen Maximalwert von 1,9%, dann verringerte sich ihre Zahl auf 0,4% bis zum 10.Tag. Die Zahl der Megakaryozyten war bis zum Ende der Beobachtungszeit auf 2,5% der Gesamtzellzahl angewachsen.

Mitosen waren nur am 2.Tag in der Testkultur zu sehen.

Die Reifungsindizes liegen im Testansatz an allen Tagen über den Kontrollwerten.

Die Einzelwerte für die Zellen der weißen Reihe und Megakaryopoese, für die Mitose- und Reifungsindizes sind der Tab.5 im Anhang zu entnehmen.

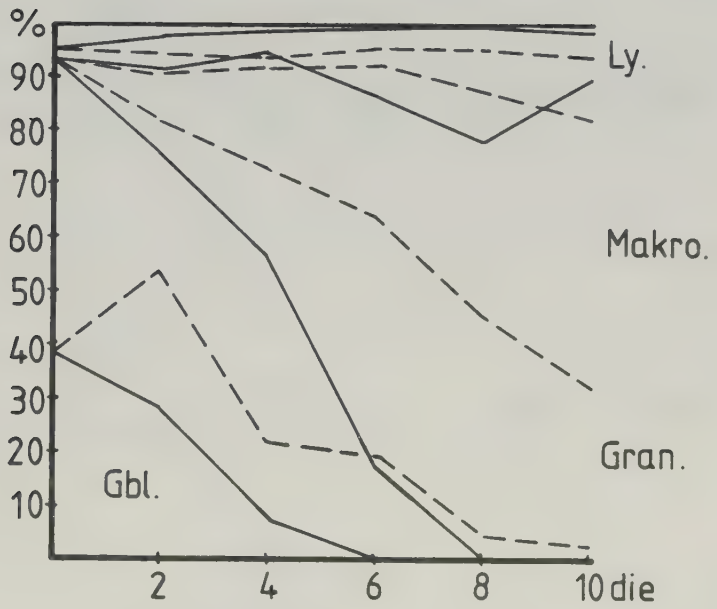


Abb.9: Verhalten der Blutzellen des Patienten M.M. mit CML in der Suspensionskultur. Additive Darstellung mit AB-Plasma (——) und Thrombozythämie-Serum II (---).

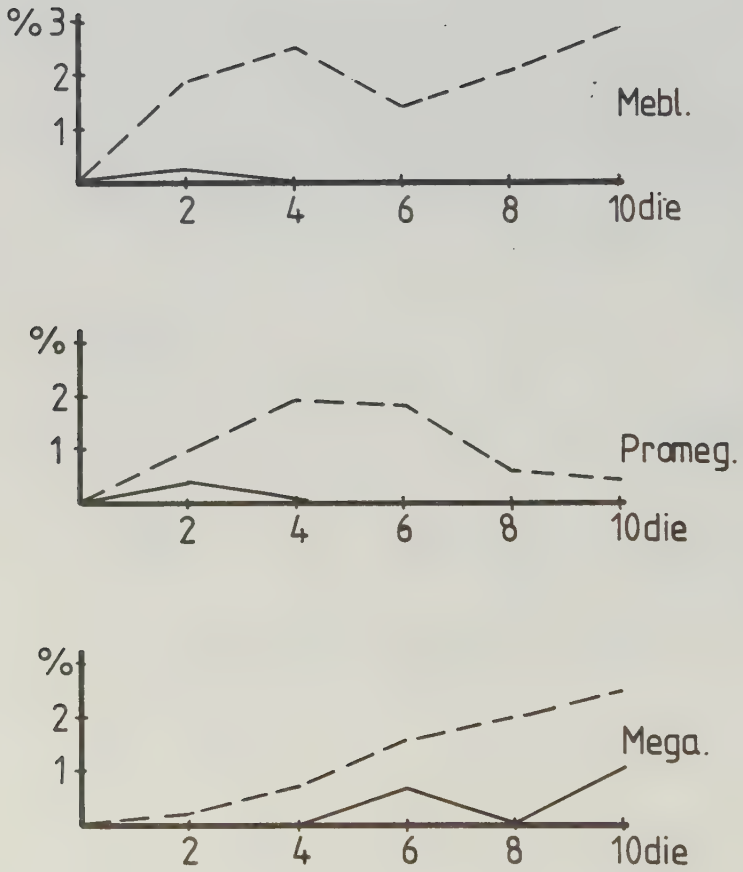


Abb.10: Verhalten der megakaryopoetischen Zellen des Patienten M.M. mit CML in der Suspensionskultur. Darstellung der Megakaryoblasten (oben), der Promegakaryozyten (Mitte) und der Megakaryozyten (unten) mit AB-Plasma (——) und Thrombozythämie-Serum II (---).

1.6. Versuch VI :

Patientin G.B., geb.: 7.5.1916

Blutentnahme: 8.6.1982

Diagnose: Chronisch-myeloische Leukämie
Begleithämolyse

Therapie zum Zeitpunkt der Blutentnahme:
keine

Blutbild vom 21.6.1982 :

Erythrozyten	2,9	Mill/µl
Hb	8,4	g%
Hkt	30	%
HbE	31	pg
Thrombozyten	441 000	/µl
Leukozyten	81 000	/µl
Blasten	3	%
Promyelozyten	10	%
Myelozyten	12	%
Metamyelozyten	4	%
Stabkernige	14	%
Segmentkernige	48	%
Basophile	5	%
Monozyten	2	%
Lymphozyten	2	%
Anisozyten		
Poikilozyten		

Sternalpunktat vom 25.6.1982:

zellreich, fettarm, vermehrt linksverschobene Granulopoese, auffallend megaloblastoid veränderte Erythropoese, reichlich Megakaryozyten

Reifungskurve der Granulopoese (Abb.11)

In der Testkultur mit Thrombozythämie-Serum II waren die Granuloblasten an allen Tagen und die Granulozyten nach dem 6. Kulturtag im Vergleich zur Kontrolle mit AB-Plasma vermehrt.

Reifungskurve der Megakaryopoese (Abb.12)

Kontrolle: Die Megakaryoblasten hatten am 2.Tag einen Anteil von 3,2% an der Gesamtzellzahl. Vier Tage später waren es noch 2%. Bis zum 8.Tag stieg ihre Zahl um 0,6% an, am Kulturende waren es noch 2,4%. Die Promegakaryozyten erreichten am 6.Tag einen Maximalwert von 2,2%. Am letzten Tag waren noch 0,6% vorhanden. Die Megakaryozyten entwickelnten sich vom 4.Tag an bis zu 3,9% am 10.Tag.

Testansatz: Es erfolgte bis zum 4.Tag eine starke Zunahme der Megakaryoblasten (4,4%). Bis zum Testende halbierte sich ihre Anzahl. Der Anteil der Promegakaryozyten sank vom 4.Tag von 2,2% bis auf 1% am 10.Tag ab. Die Menge der Megakaryozyten hatte bis zum Ende der Beobachtungszeit einen Anteil von 4,2% an der Gesamtzellzahl erreicht.

Am 4. und am 10.Tag lagen die Werte für die Mitoseindizes im Testansatz deutlich höher als in der Kontrolle.

Der Reifungsindex läßt auf eine verlangsamte Ausreifung in der Testkultur schließen.

Die Einzelwerte für die Zellen der weißen Reihe und der Megakaryopoese, für die Mitose- und Reifungsindizes sind der Tab.6 im Anhang zu entnehmen.

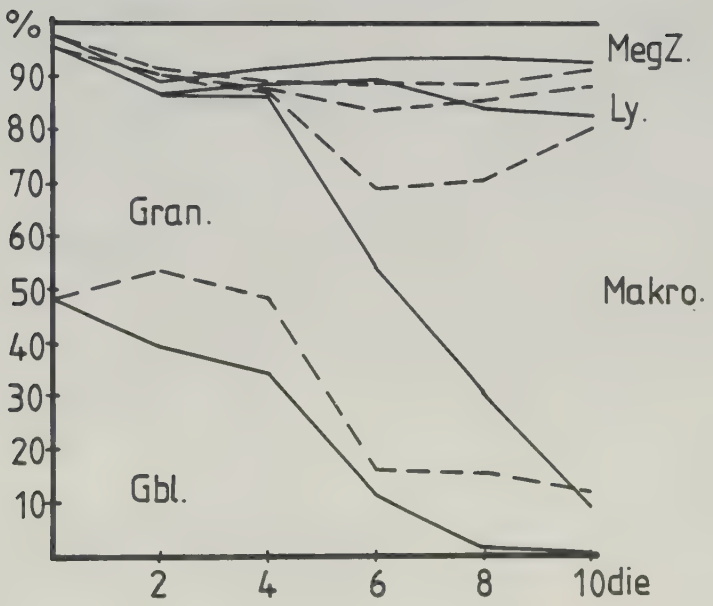


Abb.11: Verhalten der Blutzellen der Patientin G.B. mit CML in der Suspensionskultur. Additive Darstellung mit AB-Plasma (——) und Thrombozythämie-Serum II (---).

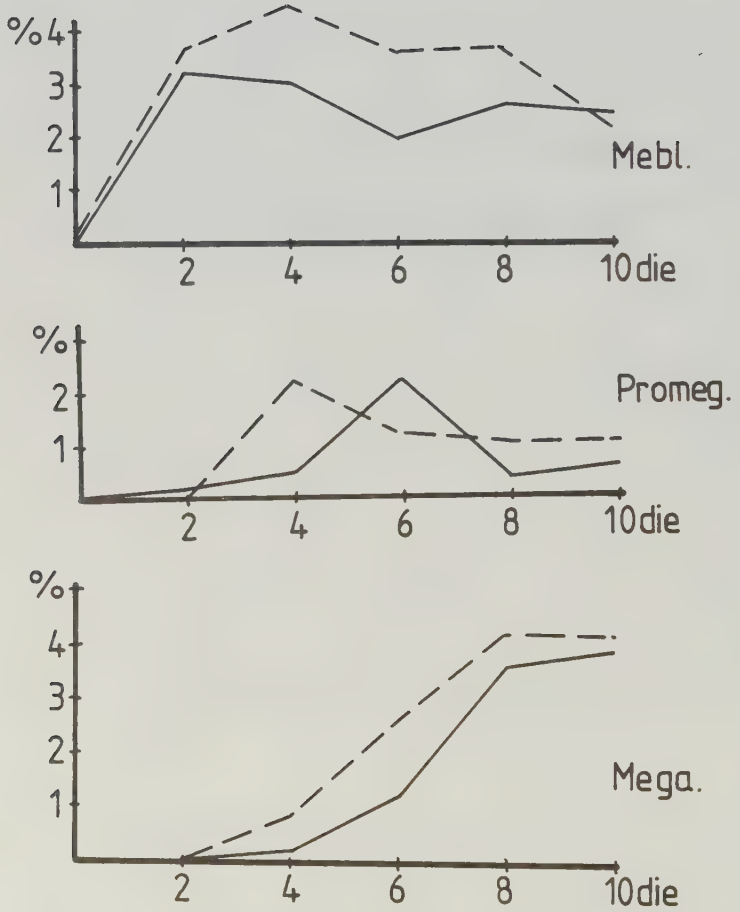


Abb.12: Verhalten der megakaryopoetischen Zellen der Patientin G.B.mit CML in der Suspensionskultur. Darstellung der Megakaryoblasten (oben), der Promegakaryozyten (Mitte) und der Megakaryozyten (unten) mit AB-Plasma (——) und Thrombozythämie-Serum II (---).

1.7. Versuch VII :

Patient B.A., geb.: 2.1.1957

Blutentnahme: 29.12.1981

Diagnose: Chronisch-myeloische Leukämie

Therapie zum Zeitpunkt der Blutentnahme:
keine

Blutbild vom 28.12.1981:

Erythrozyten	4,5	Mill/µl
Hb	14,7	g%
Hkt	44,3	%
HbE	32,4	pg
Thrombozyten	113 000	/µl
Leukozyten	5 000	/µl
Blasten	25	%
Promyelozyten	12	%
Myelozyten	3	%
Metamyelozyten	1	%
Stabkernige	11	%
Segmentkernige	30	%
Monozyten	10	%
Lymphozyten	8	%

Sternalpunktat vom 21.10.1981:

Erythropoese normal, linksverschoben, Megaloblasten zu 20-30%, linksverschobene Granulopoese, reichlich Megakaryozyten in allen Reifestufen.

Reifungskurve der Granulopoese (Abb.13)

In der Kontrolle mit AB-Plasma erfolgte ein starker Abfall der teilungsfähigen und reifen Granulozyten bis zum 4.Tag, bzw. zum 6.Tag. Der Zusatz von Thrombozythämie-Serum II brachte keine wesentlichen Unterschiede im Kurvenverlauf.

Reifungskurve der Megakaryopoese (Abb.14)

Kontrolle: Megakaryoblasten waren nur am 2.Tag zu differenzieren (0,8%). Promegakaryozyten waren an den Stichtagen nicht zu sehen. Megakaryozyten waren nur am 6.Tag mit einem Anteil von 1,2% an der Gesamtzahl vertreten.

Testansatz: Die Megakaryoblasten zeigten das gleiche Verhalten wie in der Kontrolle. Auch Promegakaryozyten zeigten sich nicht. Ein Anstieg der Megakaryozytenzahl erfolgte vom 2. bis zum 4.Tag auf 1%, dann sank sie bis zum Kulturende auf Null.

Der Mitoseindex lag am 2.Tag in der Testkultur über dem Kontrollwert.

Die Reifungsindizes zeigten ein unterschiedliches Verhalten.

Die Einzelwerte sind der Tab.7 im Anhang zu entnehmen.

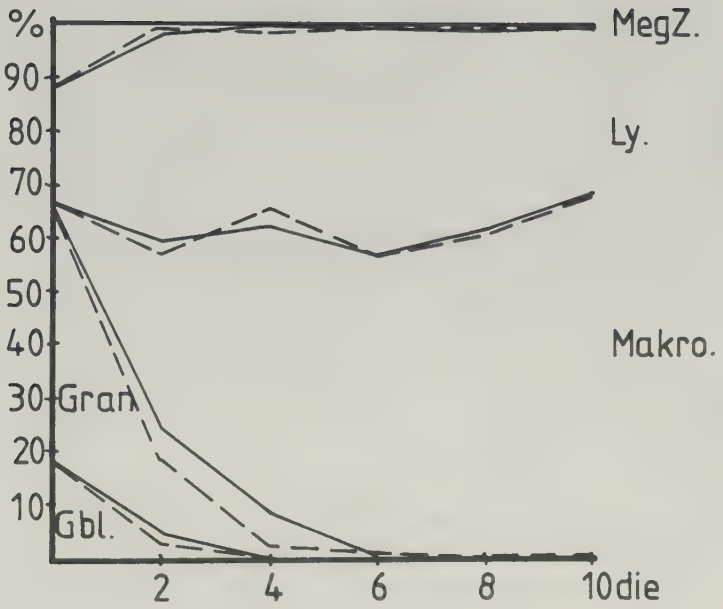


Abb.13: Verhalten der Blutzellen des Patienten B.A. mit CML in der Suspensionskultur. Additive Darstellung mit AB-Plasma (——) und Thrombozythämie-Serum II (---).

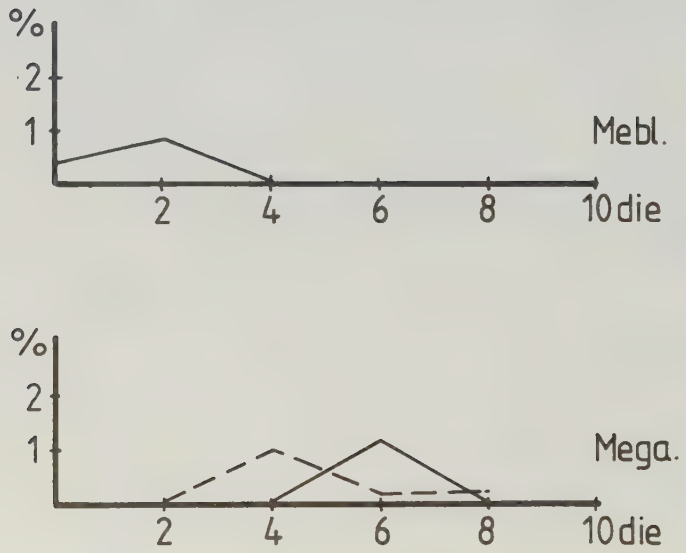


Abb.14: Verhalten der megakaryopoetischen Zellen des Patienten B.A. mit CML in der Suspensionskultur. Darstellung der Megakaryoblasten (oben) und der Megakaryozyten (unten) mit AB-Plasma (——) und Thrombozythämie-Serum II (---).

2. ERGEBNISSE der OMS-BLUTKULTUREN

2.1. Versuch VIII :

Patient H.K., geb.: 1.5.1903

Blutentnahme: 9.11.1981

Diagnose: Osteomyelosklerose

Therapie zum Zeitpunkt der Blutentnahme:
keine

Blutbild vom 9.11.1981:

Erythrozyten	4,8	Mill/µl
Hb	13,2	g%
Hkt	40	%
Thrombozyten	450 000	/µl
Leukozyten	18 000	/µl
Basophile	1	%
Myelozyten	1	%
Stabkernige	2	%
Segmentkernige	71	%
Lymphozyten	16	%
Monozyten	9	%

Beckenkammpunktat vom 9.11.1981:

zellreiches Stadium einer Osteomyelosklerose, verminderte Granulopoese und Erythropoese, viele Megakaryozyten mit bizarrer Kernform, Verminderung des Fettgewebes, herdförmige Vermehrung des Bindegewebes.

Reifungskurve der Granulopoese (Abb.15)

In der Kontrolle mit AB-Plasma fiel die Zahl der teilungsfähigen Granulozyten bis zum 6.Tag auf Null ab, stieg dann zwei Tage später stark an und fiel sofort wieder ab. Die reifen Granulozyten verminderten sich bis zum 4.Tag langsam, dann sehr stark. Mit Serumzusatz II erfolgte nur ein langsamer Abfall der unreifen und reifen Granulozyten. Die Granuloblasten waren am 4. und 6.Tag, die reifen Granulozyten nach dem 4.Tag vermehrt.

Reifungskurve der Megakaryopoese (Abb.16)

Kontrolle: Die Entwicklung der Megakaryoblasten erfolgte zwischen dem 2. und 6.Tag langsam, dann schneller auf 1,8% der Gesamtzellen am 8.Tag. Promegakaryozyten waren nur an den beiden letzten Stichtagen mit knapp 1% vertreten. Megakaryozyten reiften nicht aus.

Testansatz: Die Megakaryoblasten entwickelten sich biphasisch mit Maximum am 4. und 8.Tag (2,2%). Die Zahl der Promegakaryozyten verdoppelte sich vom 4. bis zum 8.Tag (0,8%) und sank dann auf 0,3%. Am 4.Tag waren 0,4% und an den letzten beiden Kulturtagen 1,2% der Zellen Megakaryozyten.

Mitosen waren nur im Originalpräparat und am 4.Tag der Testkultur sichtbar.

Die Reifungsindizes lagen im Testansatz in den ersten Kulturtagen höher, dann deutlich unter den Kontrollwerten.

Die Einzelwerte sind der Tab.8 im Anhang zu entnehmen.

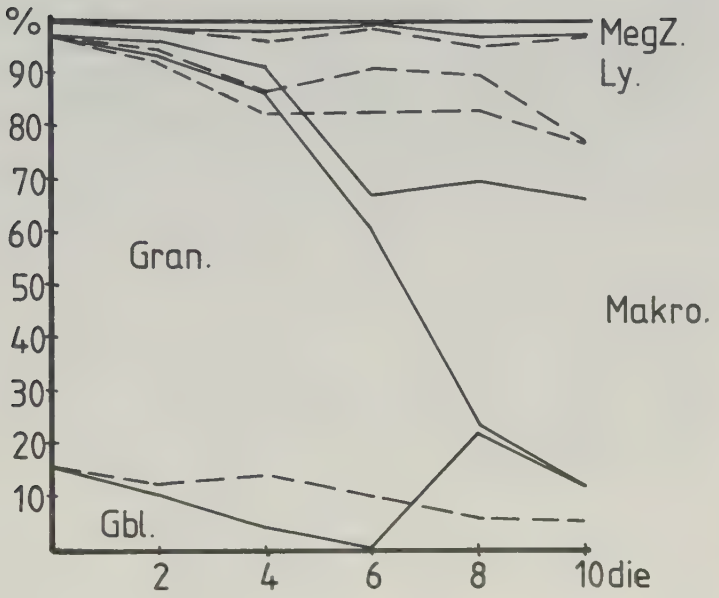


Abb.15: Verhalten der Blutzellen des Patienten H.K. mit OMS in der Suspensionskultur. Additive Darstellung mit AB-Plasma (——) und Thrombozythämie-Serum II (---).

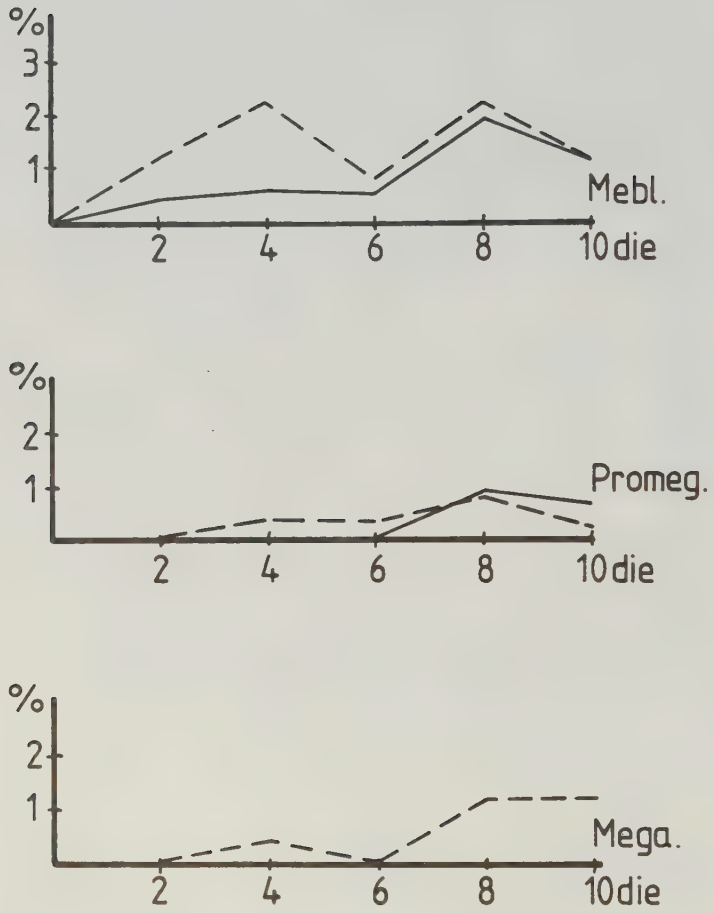


Abb.16: Verhalten der megakaryopoetischen Zellen des Patienten H.K. mit OMS in der Suspensionskultur. Darstellung der Megakaryoblasten (oben), der Promegakaryozyten (Mitte) und der Megakaryozyten (unten) mit AB-Plasma (——) und Thrombozythämie-Serum II (---).

2.2. Versuch IX:

Patient H.B., geb.: 7.6.1913

Blutentnahme: 8.6.1981

Diagnose: Osteomyelosklerose
Cerebrovaskuläre Insuffizienz

Therapie zum Zeitpunkt der Blutentnahme:
Trental^{R}

Blutbild vom 15.1.1981:

Erythrozyten	3,33	Mill/µl
Hb	10,2	g%
Hkt	31,6	%
HbE	30,6	pg
Thrombozyten	1,244	Mill/µl
Leukozyten	28 500	/µl
Myeloblasten	1	%
Promyelozyten	1	%
Metamyelozyten	4	%
Stabkernige	2	%
Segmentkernige	72	%
Eosinophile	2	%
Monozyten	10	%
Lymphozyten	8	%

Anisozyten und Poikilozyten

Beckenkammpunktat vom 14.3.1980:

massive Bindegewebsproliferation, erhebliche Vermehrung der Megakaryopoese, deutlich verminderte Erythropoese, Osteomyelosklerose in fortgeschrittenem zellreichen Stadium.

Reifungskurve der Granulopoese (Abb.17)

In den Testkulturen mit Thrombozythämie-Serum I erfolgte die Ausreifung etwas schneller als in der Kontrolle mit Eigenserum.

Reifungskurve der Megakaryopoese (Abb.18)

Kontrolle: Bis zum 4.Tag war die Zahl der Megakaryoblasten auf 1,5% angestiegen, 48 Stunden später waren es noch 0,4%. Die Promegakaryozyten entwickelten sich bis zum 4.Tag auf 0,7%. Am 8.Tag waren noch 0,5% der Zellen Promegakaryozyten. Die Ausreifung der Megakaryozyten erreichte am 6.Tag mit 1,4% ihren Höhepunkt.

Testansatz: Bis zum 2.Kulturtag hatten sich die Blasten verdoppelt (1,2%). Zwei Tage später waren sie wieder auf den Ausgangswert gesunken. Am 6.Tag war wieder ein leichter Anstieg zu verzeichnen. Promegakaryozyten waren nur am 4.Tag in geringer Zahl zu differenzieren. Der Anteil der Megakaryozyten betrug am 4.Tag 0,2% und am 6.Tag 0,4% der Gesamtzellen.

Der Mitoseindex lag an allen Kulturtagen in Kontrolle und Testkultur bei Null.

Der Reifungsindex läßt auf eine beschleunigte Ausreifung der Testkultur schließen.

Die Einzelwerte für die Zellen der weißen Reihe und der Megakaryopoese, für die Mitose-und Reifungsindizes sind der Tab.9 zu entnehmen.

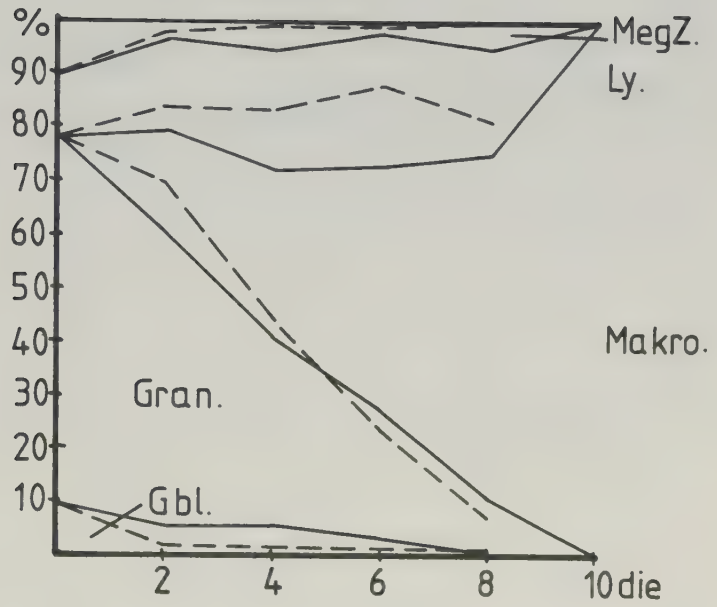


Abb.17: Verhalten der Blutzellen des Patienten H.B. mit OMS in der Suspensionskultur. Additive Darstellung mit Eigenserum (——) und Thrombozythämie-Serum I (---).

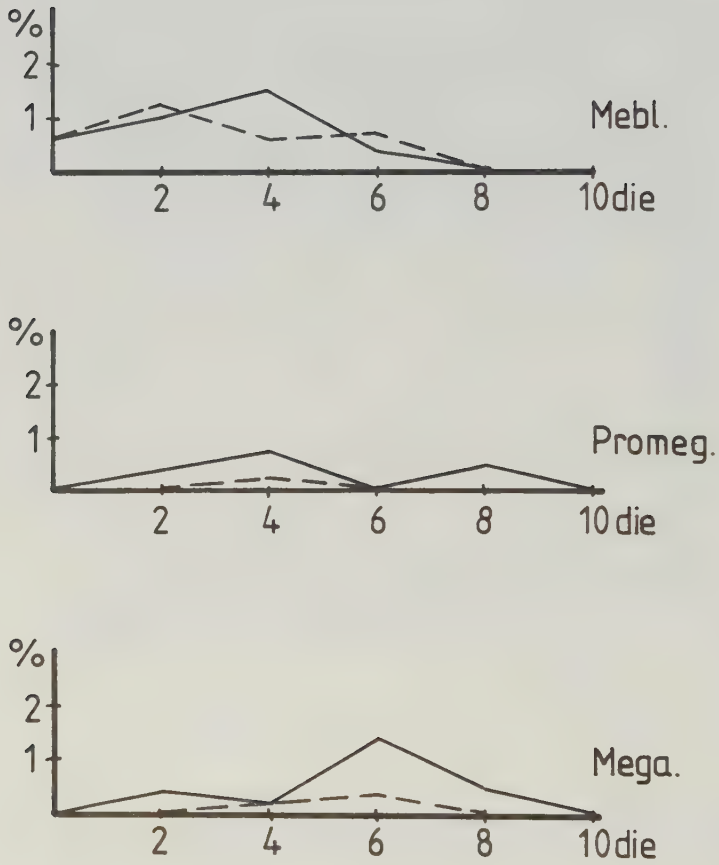


Abb.18: Verhalten der megakaryopoetischen Zellen des Patienten H.B. mit OMS in der Suspensionskultur. Darstellung der Megakaryoblasten (oben), der Promegakaryozyten (Mitte) und der Megakaryozyten (unten) mit Eigenserum (——) und Thrombozythämie-Serum I (---).

2.3. Versuch X :

Patient E.M., geb.: 15.10.1910

Blutentnahme: 27.1.1981

Diagnose: Osteomyelosklerose

Therapie zum Zeitpunkt der Blutentnahme:
keine

Blutbild vom 27.1.1981:

Erythrozyten	5,09	Mill/µl
Hb	14,5	g%
Hkt	43,8	%
HbE	28,4	pg
Thrombozyten	599 000	/µl
Leukozyten	18 500	/µl
Stabkernige	5	%
Segmentkernige	74	%
Eosinophile	2	%
Monozyten	8	%
Lymphozyten	11	%

Sternalpunktat vom 27.3.1980:

zellreich, fettarm, deutlich gesteigerte Granulopoese ohne wesentliche Verschiebung, gesteigerte Thrombopoese mit einzelnen Megakaryozyten, mäßige Eosinophilie, Vermehrung des Bindegewebes.

Reifungskurve der Granulopoese (Abb.19)

In der Kontrollkultur mit Eigenserum waren die Granuloblasten bis zum 6.Tag verschwunden. Mit Thrombozythämie-Serum I lag ihre Zahl am 2.Tag höher als in der Kontrolle. Die reifen Granulozyten zeigten in beiden Testreihen einen ähnlichen Kurvenverlauf: starker Abfall bis zum 6.Tag, dann leichter bis zum Kulturende. Im Testansatz war an allen Tagen eine Vermehrung der reifen Granulozyten zu sehen. Der letzte Kulturtag war in der Testreihe nicht auswertbar.

Reifungskurve der Megakaryopoese (Abb.20)

Kontrolle: Die Zahl der Megakaryoblasten stieg bis zum 4.Tag auf 2,1% und sank bis zum 8.Tag auf 0,3%, um sich dann nochmals leicht zu erhöhen. Die Promegakaryozyten erreichten am 6.Tag einen Wert von 1%. Am letzten Kulturtag waren noch 0,6% der Zellen Promegakaryozyten. Die Megakaryozyten reiften bis zum Kulturende auf einen Anteil von 2,1% aus.

Testansatz: An allen Tagen waren weniger megakaryopoetische Zellen als in der Kontrolle zu differenzieren. Megakaryoblasten waren bis zum 4.Tag, Promegakaryozyten und Megakaryozyten nur am 4. und am 10.Tag zu sehen.

Mitosen waren weder in der Kontrolle noch in der Testkultur zu beobachten.

Die Reifungsindizes weisen keine wesentlichen Unterschiede auf.
Die Einzelwerte sind der Tab.10 im Anhang zu entnehmen.

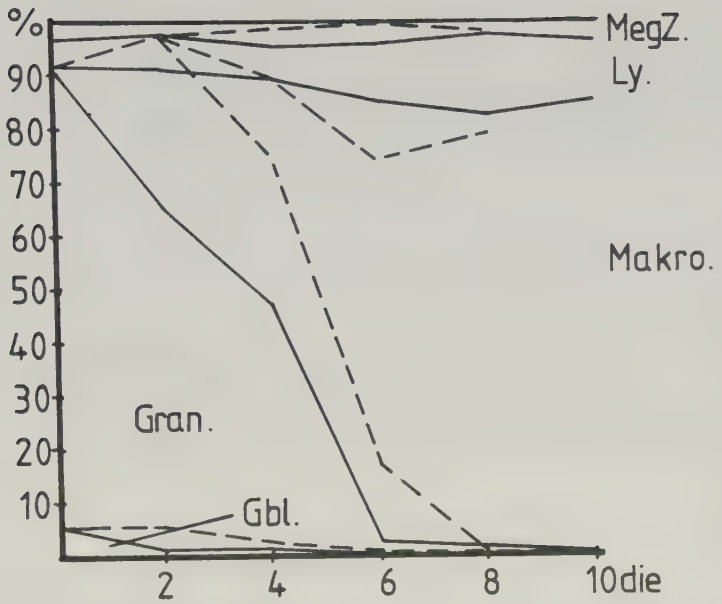


Abb.19: Verhalten der Blutzellen des Patienten E.M. mit OMS in der Suspensionskultur. Additive Darstellung mit Eigenserum (——) und Thrombozythämie-Serum I (---).

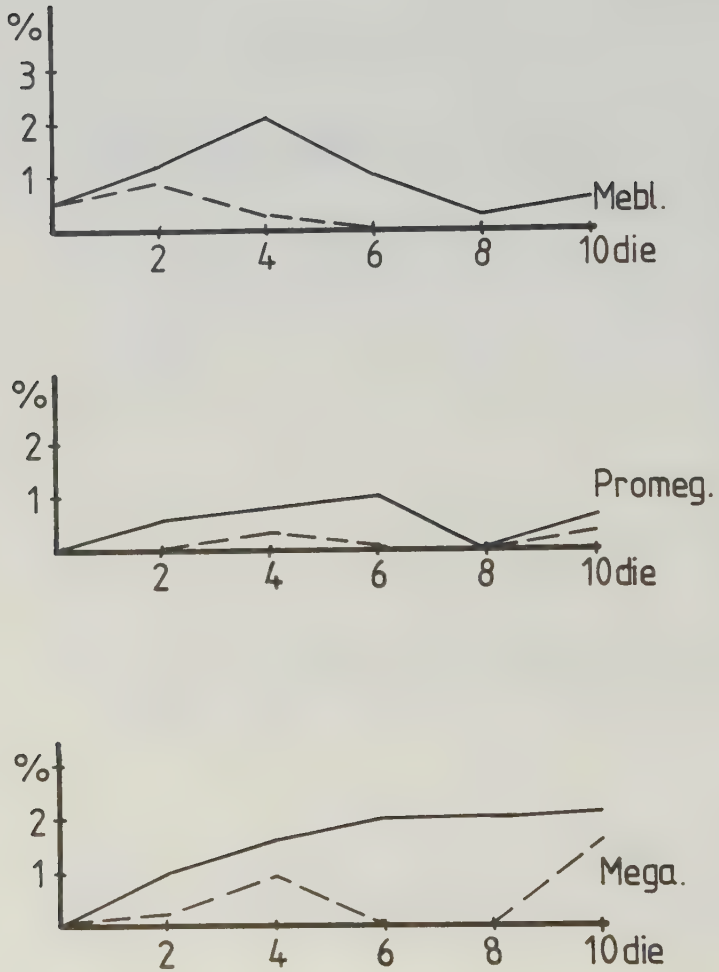


Abb.20: Verhalten der megakaryopoetischen Zellen des Patienten E.M. mit OMS in der Suspensionskultur. Darstellung der Megakaryoblasten (oben), der Promegakaryozyten (Mitte) und der Megakaryozyten (unten) mit Eigenserum (——) und Thrombozythämie-Serum I (---).

3. ERGEBNISSE der MITTELWERTE

3.1. CML-Blutkulturen

In den Versuchen I-III wurde in der Kontrolle Eigenserum und in der Testreihe Thrombozythämie-Serum I verwendet. Die Abb. 21 stellt das Verhalten der Mittelwerte dieser drei Versuche dar.

Die Zellzahlen lagen in den Testkulturen nach dem 2.Tag deutlich über den Kontrollwerten.
Der Zusatz von Thrombozythämie-Serum bewirkte auch ein längeres Überleben der Zellen.

Die teilungsfähigen Granulozyten waren in der Zusatzkultur am 2.Tag leicht und am 10.Tag signifikant ($p < 0,01$) erhöht, an den anderen Tagen signifikant vermindert ($p < 0,01$).

Die Mitosen waren im Vergleich zur Kontrolle am 2. Tag deutlich gesteigert.

Die reifen Granulozyten zeigten durch unseren Zusatz am 2.,6.,8. und 10.Tag eine statistisch gesicherte Vermehrung ($p < 0,01$).

Die Werte für die Reifungsindizes lagen anfangs auf der gleichen Höhe wie in der Kontrolle, nach dem 4.Tag deutlich darunter.

Die Abb. 22 gibt die Mittelwerte der megakaryopoetischen Zellen wieder.
Die Gesamtzahl dieser Zellen (Abb.25 oben) war im Vergleich zur Kontrolle an allen Tagen gesteigert ($p < 0,01$). Das Maximum lag am 4.Tag. Der Anteil der Megakaryoblasten und Megakaryozyten war ebenfalls über den ganzen Kulturzeitraum erhöht. Die Promegakaryozyten waren erst nach dem 6.Tag vermehrt.

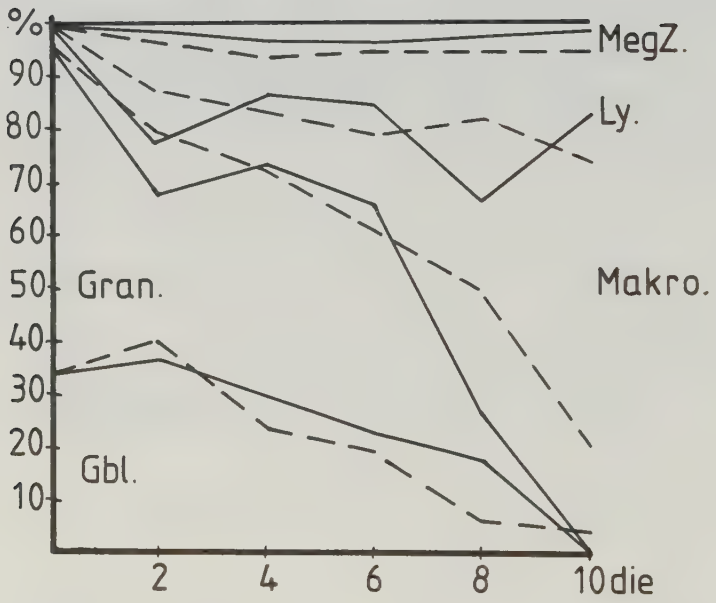
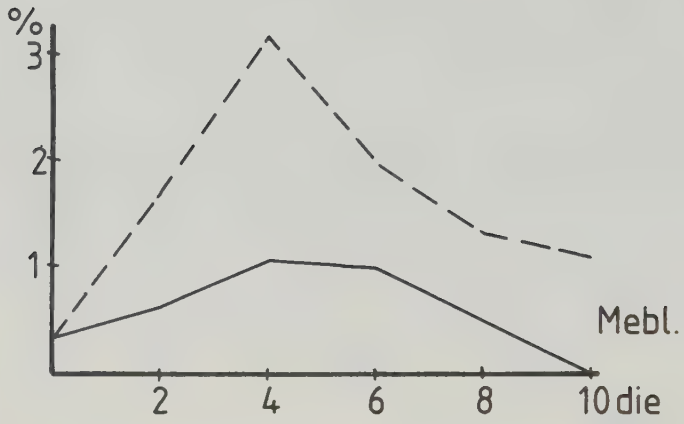
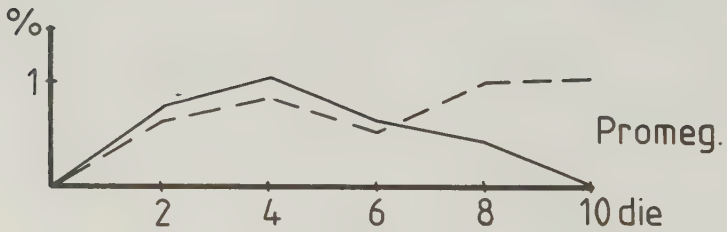
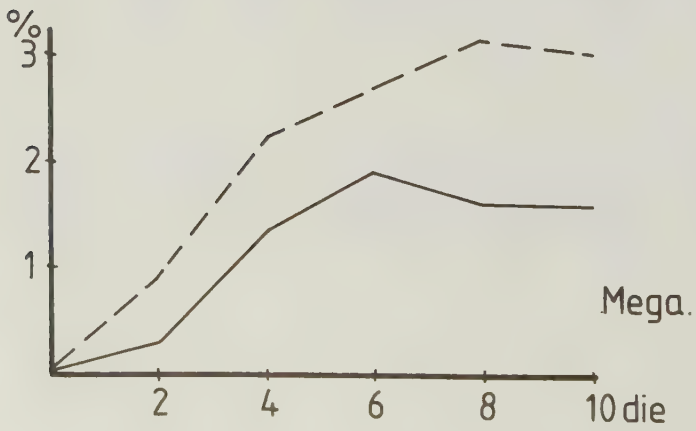


Abb.21: Mittelwerte der Versuche I-III (CML)
Additive Darstellung mit Eigenserum (——) und Thrombozythämie-Serum I (---).

Abb.22: Verhalten der Mittelwerte der megakaryopoetischen Zellen der Versuche I-III mit CML in der Suspensionskultur. Darstellung der Megakaryoblasten (oben), der Promegakaryozyten (Mitte) und der Megakaryozyten (unten) mit Eigenserum (——) und Thrombozythämie-Serum I (---).


%
3
2
1
Mebl.
2
4
6
8
10 die


%
1
Promeg.
2
4
6
8
10 die


%
3
2
1
Mega.
2
4
6
8
10 die

In den Versuchen IV-VII wurde AB-Plasma in der Kontrolle und Thrombozythämie-Serum II im Testansatz verwendet. Die Mittelwerte dieser Versuche sind in der Abb. 23 dargestellt.

Die Zellzahlen lagen auch hier nach dem 2. Kulturtag höher als in der Kontrolle.
Auch hier konnte man eine verlängerte Kulturdauer in den Testansätzen beobachten.

Die Granuloblasten waren im Vergleich zur Kontrolle außer am 4.Tag an allen Tagen signifikant vermehrt ($p < 0,01$).

Der Mitoseindex war am 4.Tag in der Zusatzkultur deutlich erhöht ($p < 0,01$).

Der Zusatz von Thrombozythämie-Serum II ergab am 2.Tag einen statistisch gesicherten Abfall der reifen Granulozyten ($p < 0,01$). Nach dem 4.Tag waren diese Zellen dann signifikant vermehrt.

Der Reifungsindex lag bis zum 6.Tag über den Kontrollwerten, gleicht sich dann aber an.

Die Abb. 24 zeigt die Mittelwerte der Zellen der Megakaryopoese. Die Gesamtzahl dieser Zellreihe war im Vergleich zur Kontrolle an allen Tagen erhöht ($p < 0,01$). Das Maximum lag am 4.Tag. Die Zahl der Megakaryoblasten und Promegakaryozyten war an allen Tagen in den Testkulturen signifikant gesteigert. Die Megakaryozyten waren im Vergleich zur Kontrolle an allen Tagen vermehrt, abgesehen vom 6.Tag sogar signifikant ($p < 0,01$).

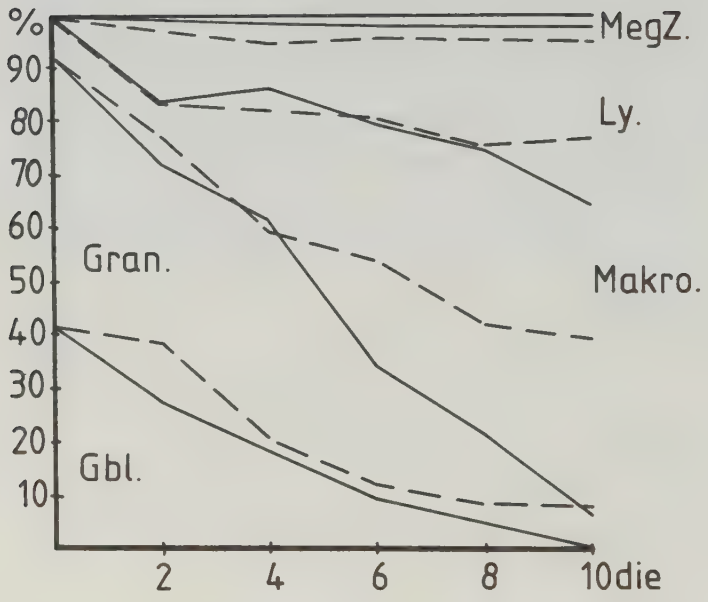
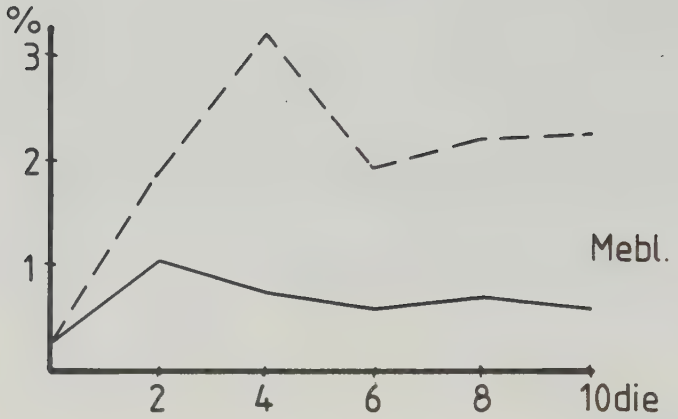
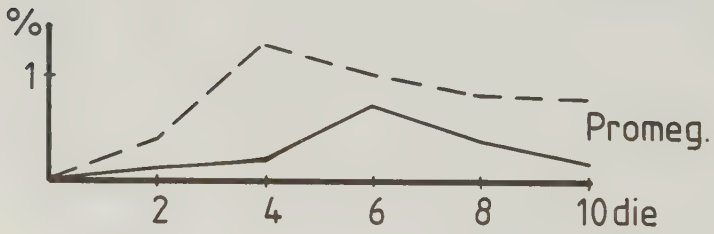
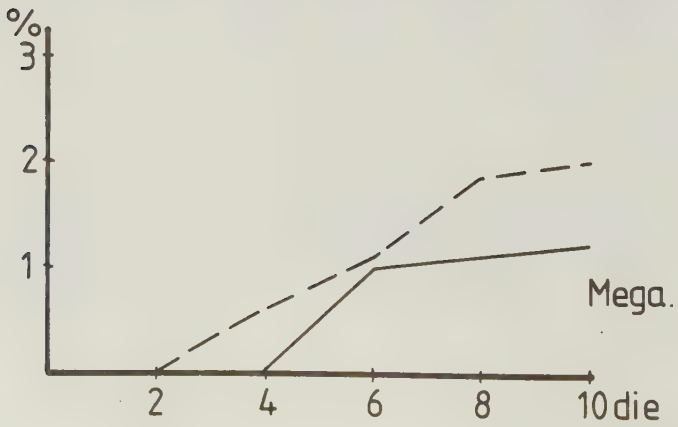


Abb.23: Mittelwerte der Versuche IV-VII (CML)
Additive Darstellung mit AB-Plasma (——) und Thrombozythämie-Serum II (---).

Abb.24: Verhalten der Mittelwerte der megakaryopoetischen Zellen der Versuche IV-VII mit CML in der Suspensionskultur. Darstellung der Megakaryoblasten (oben), der Promegakaryozyten (Mitte) und der Megakaryozyten (unten) mit AB-Plasma (——) und Thrombozythämie-Serum II (---).


%
3
2
1
Mebl.
2
4
6
8
10die


%
1
Promeg.
2
4
6
8
10die


%
3
2
1
Mega.
2
4
6
8
10die

Die Gesamtzahl der megakaryopoetischen Zellen lag in den Versuchen I-III mit Thrombozythämie-Serum I in den ersten Kulturtagen höher als in den Versuchen IV-VII. Das Thrombozythämie-Serum I scheint eine größere Stimulation der Megakaryopoese zu bewirken als das Serum der Spenderin II.

In den Kontrollkulturen zeigte sich in den Kulturen mit Eigenserum (I-III) am 4. und 6.Tag eine Stimulation der Megakaryopoese, die bei den Kulturen mit AB-Plasma (IV-VII) nicht nachweisbar war.
Die Abb. 25 gibt die Mittelwerte der Gesamtzahl der megakaryopoetischen Zellen dieser beiden Gruppen wieder.

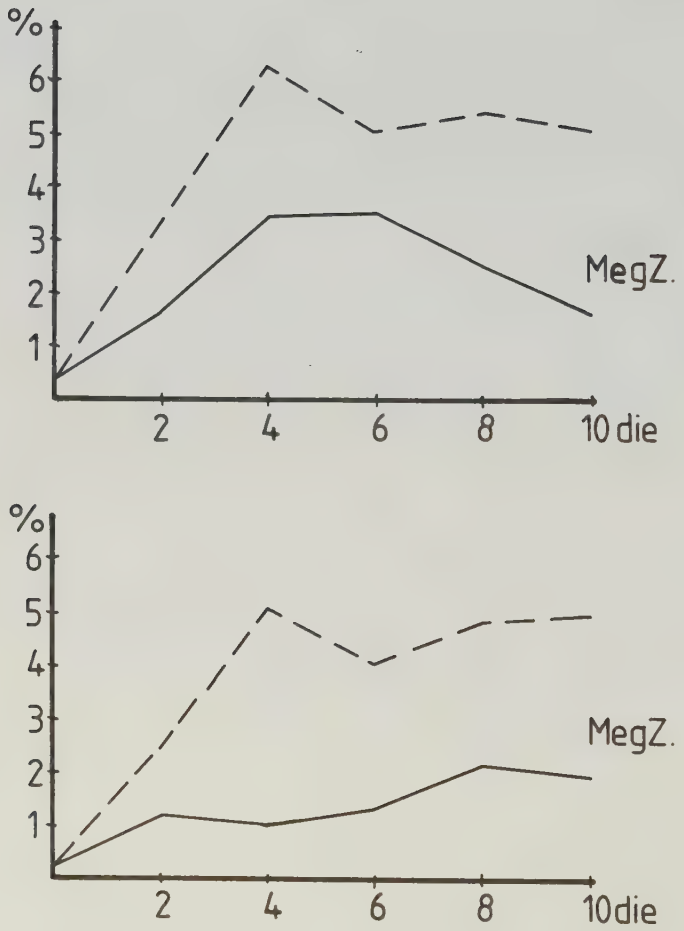


Abb.25: Mittelwerte der Gesamtzahl der megakaryopoetischen Zellen von Versuch I-III (oben) und Versuch IV-VII (unten). Kontrolle ——, Testkultur ---

3.2. OMS-Blutkulturen

In Versuch VIII wurde AB-Plasma und Thrombozythämie-Serum II verwendet (Abb. 15 und Abb. 16).
Hier zeigte sich eine signifikante Vermehrung der Granuloblasten am 4. und 6.Kulturtag im Vergleich zur Kontrolle ($p < 0,01$).

Die Granulozyten waren anfangs leicht vermindert, nach dem 6.Tag aber signifikant vermehrt ($p < 0,01$).

Mitosen waren nur im Originalpräparat und am 4.Tag in der Testkultur sichtbar.

Hier zeigte sich analog den CML-Blutkulturen eine Stimulation der Granulopoese.
Bei der Berechnung des Reifungsindexes ergaben sich, abgesehen vom 8.Tag, für die Kulturen mit Thrombozythämie-Serum höhere Werte.

Die Zahl der megakaryopoetischen Zellen war an allen Tagen im Vergleich zur Kontrolle gesteigert ($p < 0,01$). Am 4.Tag war diese Vermehrung durch die Megakaryoblasten bedingt. Während in der Kontrolle keine Megakaryozyten ausreiften, bewirkte der Zusatz von Thrombozythämie-Serum eine deutliche Ausreifung.

In den Versuchen IX und X wurde Eigenserum und Thrombozythämie-Serum I verwendet. Die Abb. 26 gibt das Verhalten der Mittelwerte dieser Versuche wieder.

Die Gesamtzellzahlen waren in den Testreihen nach dem 2.Tag deutlich gesteigert.

Die Zahl der Granuloblasten lag in der Kultur mit Thrombozythämie-Serum an allen Tagen unter den

Kontrollwerten.

Mitosen wurden nicht beobachtet.

Die Granulozyten waren in der Testkultur am 2.Tag signifikant ($p < 0,01$), am 6.Tag leicht vermehrt, dann jedoch deutlich verringert ($p < 0,01$).

Die Reifungsindizes lagen bis auf den 8.Tag unter den Kontrollwerten. Hier muß auf eine beschleunigte Ausreifung der Granulozyten geschlossen werden.

Die megakaryopoetischen Zellen entwickelten sich in der Zusatzkultur in wesentlich geringeren Zahlen als in der Kontrolle ($p < 0,01$). Vielleicht ist die Thrombozythämie des Eigenserums dafür verantwortlich.

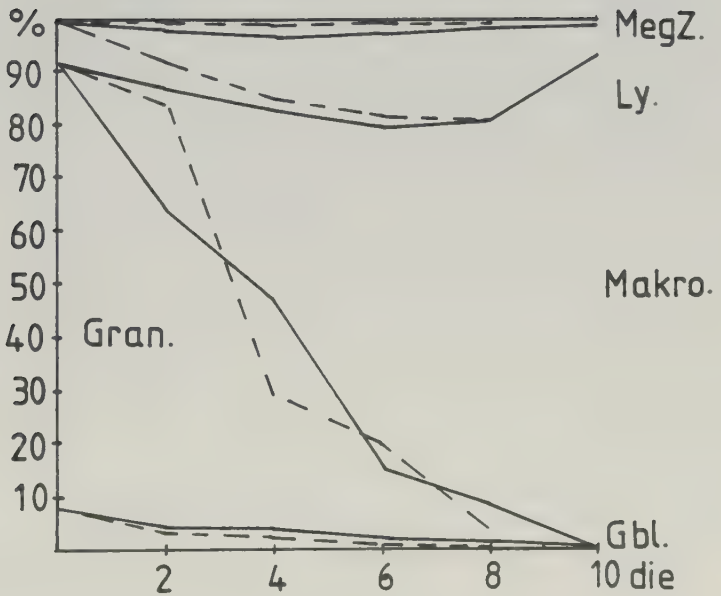
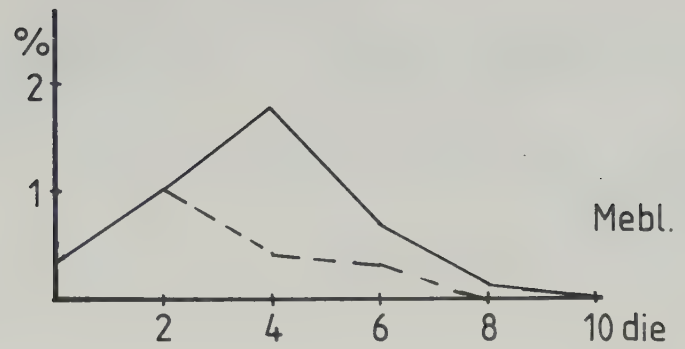
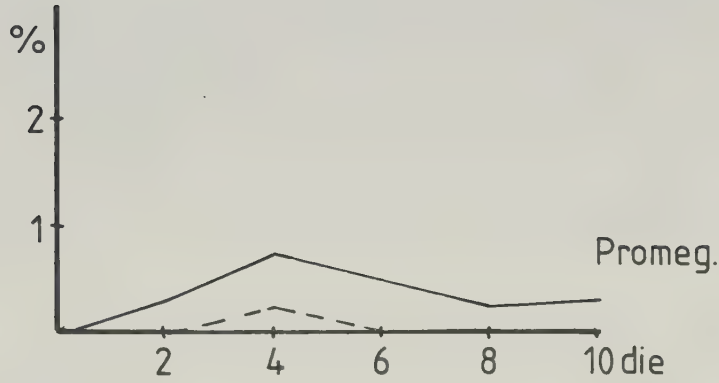
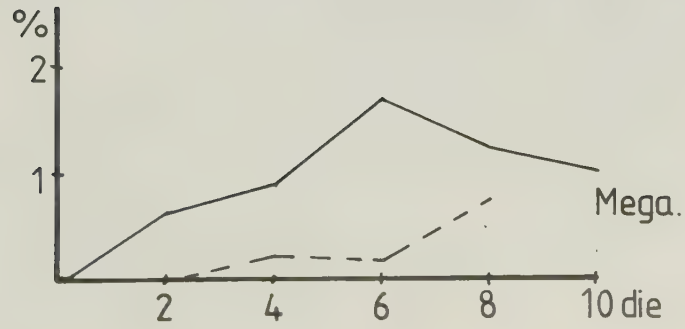


Abb.26: Mittelwerte der Versuche IX und X (OMS)
Additive Darstellung mit Eigenserum (——) und Thrombozythämie-Serum I (---).

Abb.27: Verhalten der Mittelwerte der megakaryopoetischen Zellen der Versuche IX und X mit OMS in der Suspensionskultur. Darstellung der Megakaryoblasten (oben), der Promegakaryozyten (Mitte) und der Megakaryozyten (unten) mit Eigenserum (——) und Thrombozythämie-Serum I (---).


%
2
1
Mebl.
2
4
6
8
10 die


%
2
1
Promeg.
2
4
6
8
10 die


%
2
1
Mega.
2
4
6
8
10 die

4. ZUSAMMENFASSUNG der ERGEBNISSE

Der Thrombozythämie-Serum-Zusatz bewirkte bei den CML-Blutkulturen:

1. Stimulation der Megakaryopoese im Vergleich zu Kontrollen mit AB-Plasma und Eigenserum
2. Vermehrung der Zellzahlen und Verlängerung der Kulturdauer
3. Stimulation der Granulopoese
   im Vergleich zu AB-Plasma: anfängliche Linksverschiebung, Erhöhung des Mitoseindex am 4.Tag
   im Vergleich zu Eigenserum: Rechtsverschiebung und Beschleunigung der Ausreifung, Erhöhung des Mitoseindex am 2.Tag
4. Kein Auftreten von Erythroblasten

Der Thrombozythämie-Serum-Zusatz bewirkte bei den OMS-Blutkulturen:

1. Keine Stimulation der Megakaryopoese im Vergleich zu Kontrollen mit Eigenserum
2. Vermehrung der Zellzahlen
3. Stimulation der Granulopoese
   im Vergleich zu AB-Plasma: anfangs Linksverschiebung, dann Rechtsverschiebung
   im Vergleich zu Eigenserum: stark beschleunigte Ausreifung
4. Kein Auftreten von Erythroblasten

IV. DISKUSSION

An Blutkulturen von Patienten mit den Diagnosen Chronisch-myeloische Leukämie (n=7) und Osteomyelosklerose (n=3) wurde der Einfluß von gefrorenen und wieder aufgetauten Thrombozythämie-Seren auf die Hämatopoese geprüft.

Unsere Ergebnisse zeigten in den CML-Blutkulturen statistisch gesicherte Anstiege der megakaryopoetischen Zellzahlen im Vergleich zu Kontrollkulturen mit AB-Plasma bzw. Eigenserum.
Bei den OMS-Blutkulturen ergab sich bei niederen Zellzahlen und peripherer Thrombozythämie im Vergleich zu Eigenserum keine Stimulation der Megakaryopoese.
Der Zusatz von Thrombozythämie-Serum steigerte auch die Proliferation und Differenzierung der granulopoetischen Zellen im Vergleich zu den Kulturen mit AB-Plasma. Diese Ergebnisse waren bei CML und OMS nachweisbar.

Viele Autoren beschäftigen sich mit der Regulation der Megakaryopoese. Über das Vorhandensein von humoralen Regulationsfaktoren besteht kein Zweifel mehr (HARKER, 1970; EBBE, 1974; NAKEFF, 1984). Ob und auf welche Weise diese Faktoren bei der bei myeloproliferativen Erkrankungen beobachteten Thrombozythämie eine Rolle spielen, ist noch unklar (ADAMSON, 1978; SCHREINER et al., 1980; GEWIRTZ et al., 1983).
Die pathologischen Zustände bei diesen Erkankungen deuten daraufhin, daß eine Regulationsstörung der Hämatopoese vorliegen muß. Der Defekt kann primär in der Zelle liegen, die nicht mehr adäquat auf die in ausreichender Menge gebildeten humoralen Stoffe reagieren kann, oder extrazellulär in einer Konzentrationsänderung der Proliferations- und Differenzierungsfaktoren. Denkbar sind auch beide Mechanismen.

ADAMSON (1978) sieht die Ursache der myeloproliferativen Erkrankungen in einem Defekt der hämatopoetischen Stammzelle.

Dieser Defekt scheint auch die megakaryopoetisch determinierte Stammzelle zu betreffen (FIALKOW et al., 1977). Daraus scheint ein expandierter Stammzellpool mit erhöhter Proliferationsfähigkeit zu resultieren (ASH et al., 1982; VAINCHENKER et al., 1982; GEWIRTZ et al., 1983).

Über die Natur dieses Defektes und über die Ansprechbarkeit auf humorale Regulationsfaktoren ist wenig bekannt.

HARKER und FINCH (1969) forderten ein autonomes Wachstum dieser Zellen.

GEWIRTZ (1983) schloss aus seinen Versuchen mit CML-Blutkulturen, daß diese Zellen, die auf seinen Stimulationsfaktor (Serum von Patienten mit hypomegakaryotischer Thrombopenie) reagierten, nicht ganz autonom sein können. Er vermutete sogar eine gesteigerte Empfindlichkeit dieser Zellen auf Regulationsfaktoren wie bei der Polyzythämia vera (CASADEVALL et al., 1982).
Auch unsere Ergebnisse lassen vermuten, daß die Proliferation der megakaryopoetischen Zellen nicht ganz autonom sein kann, da sich die vorhandene Proliferation durch beide Thrombozythämie-Seren steigern läßt.
Gleichzeitig können wir folgern, daß dieser Serumzusatz Faktoren, die die Megakaryopoese stimulieren, enthalten muß, und daß die Konzentration höher als in gefrorenem und wieder aufgetautem AB-Plasma und in Eigenserum desselben Patienten sein muß.

Eine erhöhte thrombopoetische Aktivität wurde von verschiedenen Autoren im Serum von Menschen und Tieren mit erhöhten Thrombozytenzahlen nachgewiesen (KELEMEN, 1958; HARKER, 1969; McDONALD et al., 1975; SCHREINER et al., 1980).

Eine andere Erklärung für unsere Ergebnisse wäre auch, daß in den Thrombozythämie-Seren die inhibierenden Substanzen, die bei experimenteller Thrombozytose zu einer Hemmung der Thrombopoese führen, fehlen. Denkbar wäre auch eine Stimulation durch andere im Serum vorhandene Faktoren, z.B. Erythropoetin wegen der Anämie (VAINCHENKER et al., 1979; ENOMOTO et al., 1980; MAZUR et al., 1981).

Bei den Blutkulturen der Patienten mit Osteomyelosklerose ergab sich keine Vermehrung der megakaryopoetischen Zellen im Vergleich zu Kontrollen mit Eigenserum. Als Ursache können hier die geringeren Zellzahlen und die periphere Thrombozythämie dieser Patienten vermutet werden.

Die hier nachgewiesene stimulierende Wirkung der Thrombozythämie-Seren auf die Granulopoese ist auf die von vielen Autoren beschriebene erhöhte Konzentration des Colony stimulierenden Faktors (CSF) und/oder Verminderung von inhibierenden Faktoren bei myeloproliferativen Erkrankungen zurückzuführen (FERRIS et al., 1973; METCALF, 1973; RYTÖMAA, 1973). Auch die gegenüber den Kontrollen erhöhten Zellzahlen und die verlängerte Kulturdauer, lassen auf Wachstums-fördernde Stoffe in unseren Thrombozythämieseren schließen.

V. ZUSAMMENFASSUNG der ARBEIT

Blutkulturen von Patienten mit Chronisch-myeloischer Leukämie und Osteomyelosklerose wurden unter Zusatz von Thrombozythämie-Serum über zehn Tage inkubiert. Jeden zweiten Tag wurden Differentialzählungen vorgenommen, die Zelldichte bestimmt und mit Kontrollpräparaten mit Eigenserum und AB-Plasma verglichen. Die Blutkulturen bei Chronisch-myeloischer Leukämie zeigten statistisch signifikante Anstiege der megakaryopoetischen Zellzahlen im Vergleich zu Kontrollen mit AB-Plasma und Eigenserum. Im Vergleich zu den Kontrollen mit AB-Plasma war auch die Proliferation und Differenzierung der Granulopoese gesteigert.
Die Blutkulturen der Patienten mit Osteomyelosklerose ergaben bei niederen Zellzahlen und peripherer Thrombozythämie im Vergleich zu den Kontrollkulturen mit Eigenserum keine Stimulation der Megakaryopoese.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

ADAMSON, J. W.; P.J. FIALKOW: The pathogenesis of myeloproliferative syndromes. Br. J. Haematol. 38, 299-303, 1978

ASH, R. C.; D. LINDQUIST; R. R. McEVER; E. D. ZANJANI: Differential erythroid and megakaryocytic progenitor cell growth in vitro as a diagnostic discriminent in myeloproliferative disorders: "Endogenous" megakaryocyte colony formation in polycythemia vera (PV) and essential thrombocytosis (ET). Clin. Res. 30, 310 A, 1982

BARTZ, J.: Lehrbuch der Statistik für Sozialmediziner Springer Verlag 1979

BEGEMANN, H.: Chronisch-myeloische Leukämie, in: Begemann, Praktische Hämatologie, 8. Auflage, Thieme Verlag, 1982

BOLL, I.: Hormoneinwirkung auf die Proliferationskinetik humaner Knochenmarkskulturen. Klin. Wschr. 46, 608, 1968

BOLL, I.: The human myelopoetic stem cell series documented by microcinematography. Abstr. Vol 8th. Meet. Intern. Soc. Exp. Hematol. Rotterdam, 32, 1979

BOLL, I.: Zytologische Knochenmarksdiagnostik, Zweite Auflage Springer Verlag, 1980

CASADEVALL, N.; W. VAINCHENKER; C. LACOMBE; G. VINCI; J. CHAPMAN; J. BRETON-GORIUS; B. VARET: Erythroid progenitors in polycythemia vera: Demonstration of their hypersensivity to erythropoetin using serumfree cultures. Blood 59, 447, 1982

CRONKITE, E.P.; V.P. BOND; T.M. FLIEDNER; D.A. PAGLIA; E.R. ADAMIK: Studies on the origin, production and destruction of platelets, in Johnson, S.A.; R.W. Monto; J.W. Rebuck; R.C. Horn Jr. (eds): Blood Platelets Boston, Little Brown, 595, 1961

DAMESHEK, W.: Some speculations on the myeloproliferative syndromes. Blood 6, 372, 1951

DASSIN, E., J. BOUREBIA; Y. NAJEAN; A.M. ROSSET: Partial purification of a thrombocytopoiesis stimulating factor present in the serum of thrombocytopenic rats. Acta Haemat. 69, 249-253, 1983

DOVER, D.; A.M. LEVIN; R.S. SPARKES; I. FABIAN; M. SPARKES; M.J. CLINE; H.P. KOEFFLER: Chronic myelocytic leukemia A pluripotent haemopoietic cell is involved in the malignant clone. Br. J. Haemat. 49, 615, 1981

EBBE, S.; F. STOHLMAN; J. OVERCASH; J. DONOVAN; D. HOWARD: Megacaryocyte size in thrombocytopenic and normal rats. Blood 32, 383, 1968a

EBBE, S.; STOHLMAN; J. DONOVAN; J. OVERCASH: Megakaryocyte maturation rate in thrombocytopenic rats. Blood 32, 787, 1968b

EBBE, S.: Thrombopoietin, Blood 44, 605, 1974

ENOMOTO, K; M. KAWAKITA; S. KISHIMOTO, N. KATAYAMA, T. MIYAKE: Thrombopoiesis and megakaryocyte colony stimulating factor in the urine of patients with aplastic anemia. Br. J. Haematol. 45, 551-556, 1980

EVATT, B.L.; J. LEVIN: Measurement of thrombopoiesis in rabbits, using ^{75}seleno-methionine. J. Clin. Invest. 48, 1615, 1969

EVATT, B.L.; J. LEVIN; K.M. ALGAZY: Partial purification of thrombopoietin from the plasma of thrombocytopenic rabbits. Blood 54/2, 377-388, 1979

FERRIS, P.; J. LoBUE; A.S. GORDON: Possible feed-back inhibition of leukemic cell growth. In: Humoral control of growth and differentiation Vol. I (eds. J. LoBue and A.S. Gordon), Academic Press NY and London 213,1973

GEWIRTZ, A.M.; E. BRUNO; J. ELWELL; R. HOFFMAN: In vitro studies of megakaryocytopoiesis in thrombocytotic disorders of men. Blood 61/2, 384-389, 1983

GOLDBERG, J.; E. PHALEN; D. HOWARD; S. EBBE; F. STOHLMAN Jr: Thrombocytotic suppression of megakaryocyte production from stem cells. Blood 49, 59-69, 1977

GUNZ, F.W.: Hemorrhagic thrombocythaemia: a critical review. Blood 15, 706, 1960

HARKER, L.A.: Kinetics of thrombopoiesis. J. Clin. Invest. 47, 458, 1968

HARKER, L.A.; C.A. FINCH: Thrombokinetic in men. J. Clin. Invest. 48, 963-974, 1969

HARKER, L.A.: Regulation of thrombopoiesis. Am. J. Physiol. 218, 1376-1380, 1970

HECKNER, F.: Praktikum der mikroskopischen Hämatologie 5. Auflage, Urban und Schwarzenberg 1981

HOFFMAN, R.; E. MAZUR; E. BRUNO; V. FLOYD: Assay of an activity in the serum of patients with disorders of thrombopoiesis that stimulates formation of megakaryocytic colonies. N. Engl. J. Med. 305, 533-538, 1981

HUNSTEIN, W.: Das Myelofibrose-Syndrom. In: Begemann: Handbuch der Inneren Medizin, Bd. II, 4 Springer Verlag 1974

KELEMEN, E.; E. CSERHATI; B. TANOS: Demonstration and some properties of human thrombopoietin in thrombocythemic sera. Acta Haematol. 20, 350, 1958

KOEPPEN, K.M.: Funktionelle Charakterisierung leukämischer Blutzellen von Patienten mit akuten Nichtlymphatischen Leukämien, mit chronisch-myeloischen Leukämien und mit Osteomyelosklerosen durch in-vitro Suspensionskulturen und ihre klinische Relevanz. Habilitationsschrift, Berlin, 1981

KUBANEK, B.; W.S. TYLER; L. FERRARI; D. HOWARD; S. STOHLMAN Jr.: Die Wirkung von Erythropoetin auf die hämatopoetische Stammzelle. Hämatol. Bluttransf. 8, 26, 1969

LEVIN, J.; B.L. EVATT: Humoral control of thrombopoiesis. Blood cells 5, 105-121, 1979

LONG, M.W.; L.H. RAYMOND: Thrombocytosis-induced suppression of small acetylcholinesterase-positive cells in bone marrow of rats. Blood 54, 1338, 1979

MAXIMOW, A.: Der Lymphozyt als gemeinsame Stammzelle der verschiedenen Blutelemente in der embryonalen Entwicklung und im postfetalen Leben der Säugetiere. Folia haemat. (Leipzig) 8, 125, 1909

MAZUR, E.M.; R. HOFFMAN; E. BRUNO: Regulation of human megakaryopoiesis. J. Clin. Invest. 68, 733, 1981

McDONALD, T.P.; M. COTTRELL; R. CLIFT; K. LANE: Purification and assay of thrombopoietin. Exp. Hematol. 2, 355-361, 1974

McDONALD, T.P.: Assay of thrombopoietin utilizing human sera and urine fractions. Biochem. Med. 13, 101, 1975

McDONALD, T.P.; C. NOLAN: Partial purification of kidney cell culture medium. Biochem. 21, 146-155, 1979

METCALF, D.; M.A.S. MOORE: Haemopoietic cells. North Holland Publishing Company 1971

METCALF, D.: Human leukemia: Recent tissue culture studies on the nature of myeloid leukemia. Br. J. Cancer 27, 191, 1973

METCALF, D.; H.R. McDONALD; N. ODARTCHENKO; B. SORDAT: Growth of megakaryocyte colonies in vitro. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 72, 1744, 1975

METCALF, D.: Haemopoetic colonies. Rec. Res. Cancer 61, 150, 1977

MIZOGUCHI, H.; K. KUBOTA; Y. MIURA; F. TAKAKU: An improved plasma culture system for the production of megakaryocyte colonies in vitro. Exp. Hemat. 7, 345-350, 1979

NAGASAWA, T.; M. NAKASAWA; T. ABE: A liquid culture system for murine megakaryocyte progenitor cells. Blood 59, 250, 1982

NAKEFF, A.; K.J. ROOZENDAAL: Thrombopoietic activity in mice following immune-induced thrombocytopenia. Acta Haematol. 54, 340-344, 1975

NAKEFF, A.; S. DANIELS-McQUEEN: In vitro colony assay for a new class of megakaryocyte precursor: colony-forming unit megakaryocyte (CFU-M). Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 151, 587, 1976

NAKEFF, A.: Megakaryocytopoiesis: progenitor pool in: Human bone marrow (Ed. S. Trubowitz and S. Davis), CRC Press, Boca Raton, Fla., 209-243, 1982

ODELL, T.T. JUN.; C.W. JACKSON, T.J. FRIDAY; D.E. CHARSHA: Effect of thrombocytopenia on megakaryocytopoiesis. Brit. J. Haemat. 17, 91, 1969

ODELL, T.T.; C.W. JACKSON; R.S. REITER: Depression of the megakaryocyte-platelet system in rats by transfusion of platelets. Acta Haematol. 38, 34, 1967

OZER, F.L.; W.E. TRUAX; D. MIESCH; W.C. LEVIN: Primary hemorrhagic thrombocythemia. Amer. J. Med. 28, 807, 1960

PENINGTON, D.G.; T.E. OLSEN: Megakaryocytes in states of altered platelet production: cell number, size and DNA content. Br. J. Haematol. 18, 447, 1970

QUEISSER, W.: Die Chronische myeloische Leukämie in: Das Knochenmark, W. Queisser, Georg Thieme Verlag, 297-315, 1978a
Die Thrombozytosen in: s.o., 600-603, 1978b
Die megakaryozytäre Myelose in: s.o., 318, 1978c
Das thrombozytäre Zellsystem in: s.o., 209, 1978d

ROBINSON, W.A.; A. MANGALIK: A regulation of granulopoiesis: positive feed-back. Lancet 2, 742, 1972

RYTÖMAA, T.: Role of chalone in granulopoiesis. Brit. J. Haemat. 24, 141, 1973

SCHREINER, D.P.; J. WEINBERG; D. ENOCH: Plasma thrombopoietic activity in humans with normal and abnormal platelet counts. Blood 56, 183-188, 1980

SILVERSTEIN, M.N.: Primary or hemorrhagic thrombocythemia. Arch. Intern. Med. 122, 18, 1968

VAINCHENKER, W.; J. BOUQUET; J. GUICHARD; J. BRETON-GORIUS: Megakaryocyte colony formation from human bone marrow precursors. Blood 54, 940-945, 1979

VAINCHENKER, W.; J. GUICHARD; J.F. DESCHAMPS; J. BOUQUET; M. TITEUX; J. CHAPMAN; A.J. McMICHAEL; J. BRETON-GORIUS: Megakaryocyte cultures in the chronic phase and in the blast crisis of chronic myeloid leukemia: Studies in the differentiation of the megakaryocyte progenitors and in the maturation of megakaryocytes in vitro. Br. J. Haematol. 51, 131, 1982

WENDT, F.: Kleines Vademecum Haematologicum, Nordmark, Stermann Verlag, Uetersen 1981

WILLIAMS, N.; T.P. McDONALD; E.M. RABELLINO: Maturation and regulation of megakaryocytopoiesis. Blood cells 5, 43-53, 1979

WOLF, N.S.; J.J. TRENTIN: Hemopoietic colony studies. Effect of hemopoietic organ stroma on differentiation of pluripotent stem cells. J. Exp. Med. 127, 205-214, 1968

WOODLIFF, H.J.; P. ONESTI; L. DOUGAN: Karyotypes in thrombocythaemia. The Lancet I, 114, 1967

ZANJANI, E.D.; J.D. LUTTON; R. HOFFMAN; L.R. WASSERMAN: Erythroid colony formation: Dependence on erythropoietin. J. Clin. Invest. 59, 841, 1977

VII. TABELLENANHANG

Versuch I : Patientin F.L. mit der Diagnose CML

Zusatz		ES	ES	ES	ES	ES	SI	SI	SI	SI	SI
Kulturtag	0	2	4	6	8	10	2	4	6	8	10
Kulturnr.	32445	32451	32452	32453	32454	32455	32456	32457	32458	32459	32460
Leuko	2200	1600	300	600	150	200	1250	800	400	250	100
Mbl	18	10	1	6		0	3	3	2	3	0
Promy	40	160	12	24		0	123	30	9	2	0
My	255	221	37	48		0	215	77	40	5	0
Meta	167	54	11	17		0	105	56	1	1	0
Stab	374	320	39	34		0	175	101	36	8	0
Segm	1258	701	136	307		0	510	407	240	140	12
Promo	9	3	0	1		0	5	0	0	0	0
Mono	17	16	0	0		0	3	3	0	0	0
Makro	0	0	14	54		200	0	0	25	29	57
Ly	18	70	30	68		0	62	61	22	47	26
Mebl %	2	1,6	2,2	2,4		0	3	6	3,2	2	1,5
Promeg %	0	1,2	1,2	1,6		0	1	0,8	0,4	0,6	0
Mega %	0	0	2,4	2,8		0	0	1	2,8	3,3	2,5
MI °/oo	0	13,3	9,7	16		0	16,7	0	0	0	0
Gbl/Gz	0,29	0,43	0,34	0,28		0	0,65	0,32	0,18	0,07	0

nicht auswertbar

Tab.1: Zusammenstellung der absoluten Zahlen der weißen Reihe und der Lymphozyten pro µl, der Zellen der Megakaryopoese in %, der Mitoseindizes (MI) in °/oo und der Reifungsindizes (Gbl/Gz) an den verschiedenen Kulturtagen mit Eigenserum (ES) und Thrombozythämie-Serum I (SI) für Versuch I.

Versuch II : Patientin H.N. mit der Diagnose CML

Zusatz		ES	ES	ES	ES	ES	SI	SI	SI	SI	SI
Kulturtag	0	2	4	6	8	10	2	4	6	8	10
Kulturnr.	32728	32734	32735	32736	32737	32738	32744	32745	32746	32747	32748
Leuko	2200	1500	2000	1050	1150	300	2250	1750	2150	3750	2200
Mbl	13	12	0	0	0	0	25	20	26	0	0
Promy	334	324	512	256	212	0	428	221	206	345	123
My	603	297	400	175	145	0	518	270	232	135	70
Meta	255	162	140	74	44	0	234	103	116	68	44
Stab	348	195	248	99	85	0	209	121	142	398	211
Segm	457	210	392	290	349	9	557	565	864	1688	885
Promo	9	24	16	15	21	0	0	0	0	0	0
Mono	106	21	40	13	37	2	30	44	47	105	13
Makro	0	204	184	86	189	223	133	261	383	660	515
Ly	66	36	48	34	46	59	86	32	17	105	172
Mebl %	0,4	0,4	0,6	0,4	1	0	1,1	2,7	2,6	2	1,8
Promeg %	0	0,6	0,2	0	0,8	0	0,2	2,7	1	2,2	2,6
Mega %	0	0	0,2	0,4	0,2	2,5	0	2,7	1,8	2,4	3,2
MI °/oo	7,2	7,4	0	0	0	0	9,9	10,2	12,3	0	0
Gbl/Gz	1,3	1,9	1,5	1,3	0,89	0	1,5	0,84	0,55	0,25	0,21
PE %	0,4										

Tab.2: Zusammenstellung der absoluten Zahlen der weißen Reihe und der Lymphozyten pro µl, der Zellen der Megakaryopoese in %, der Mitoseindizes (MI) in °/oo und der Reifungsindizes (Gbl/Gz) an den verschiedenen Kulturtagen mit Eigenserum (ES) und Thrombozythämie-Serum I (SI) für Versuch II.

Versuch III : Patient N.M. mit der Diagnose CML

Zusatz		ES	ES	ES	ES	ES	SI	SI	SI	SI	SI
Kulturtag	0	2	4	6	8	10	2	4	6	8	10
Kulturnr.	32527	32533	32534	32535	32536	32537	32538	32539	32540	32541	32542
Leuko	2200	1500	750	400	450	300	850	1250	450	350	300
Mbl	75	36	7	0	0	0	3	5	1	0	0
Promy	119	51	6	0	0	0	47	22	0	0	1
My	233	161	31	4	0	0	93	78	3	0	0
Meta	101	153	42	4	0	0	73	88	5	0	0
Stab	167	191	134	15	0	0	97	145	0	0	0
Segm	1219	305	149	120	26	2	151	352	201	37	2
Promo	0	15	8	1	0	0	14	0	0	0	0
Mono	167	36	8	3	0	0	18	23	0	0	0
Makro	0	282	196	155	288	205	148	230	134	246	236
Ly	110	246	151	86	122	85	168	252	88	54	50
Mebl %	0,4	0,2	0,4	0,2	0	0	1,2	0,8	0,2	0	0
Promeg %	0	0,4	0,6	0,2	0	0	0,6	0,6	0,2	0	0,3
Mega %	0	1	1,5	2,5	3	2,5	2,7	3	3,5	3,7	3,3
MI °/oo	0	9,6	15,6	0	0	0	27,3	12,9	0	0	0
Gbl/Gz	0,34	0,78	0,32	0,06	0	0	0,86	0,37	0,04	0	0,5

Tab.3: Zusammenstellung der absoluten Zahlen der weißen Reihe und der Lymphozyten pro µl, der Zellen der Megakaryopoese in %, der Mitoseindizes (MI) in °/oo und der Reifungsindizes (Gbl/Gz) an den verschiedenen Kulturtagen mit Eigenserum (ES) und Thrombozythämie-Serum I (SI) für Versuch III.

Versuch IV : Patientin E.M. mit der Diagnose CML

Zusatz		AB	AB	AB	AB	AB	SII	SII	SII	SII	SII
Kulturtag	0	2	4	6	8	10	2	4	6	8	10
Kulturnr.	34151	34152	34153	34154	34155	34156	34157	34158	34159	34160	34161
Leuko	2200	2300	1000	600	650	700	1750	1300	1750	250	550
Mbl	81	42	41	62	9	0	14	8	61	3	20
Promy	141	28	4	7	6	0	95	32	105	25	38
My	451	488	151	68	88	6	290	82	35	4	32
Meta	471	244	122	16	15	0	312	22	9	54	3
Stab	152	378	37	15	18	6	179	16	119	16	23
Segm	645	875	518	189	216	104	633	750	1043	21	128
Promo	31	0	0	0	0	0	0	8	0	0	0
Mono	128	0	0	11	0	6	35	17	4	1	0
Makro	0	35	70	116	74	158	0	103	98	33	130
Ly	77	210	57	104	205	420	157	172	210	78	139
Mebl %	0,7	0	0	0,4	0,2	0	1,2	5,9	2,8	3,2	4
Promeg %	0	0	0	0,6	1	0	0,8	1	1	1,6	1,5
Mega %	0	0	0	1	0,8	0	0	0	0	1	1,3
MI °/oo	10	26	0	21	32	0	14,7	61	32	12	0
Gbl/Gz	1,26	0,64	0,32	0,76	0,5	0,05	0,83	0,19	0,18	2,26	0,61
PE %	0,4										

Tab.4: Zusammenstellung der absoluten Zahlen der weißen Reihe und der Lymphozyten pro µl, der Zellen der Megakaryopoese in %, der Mitoseindizes (MI) in °/oo und der Reifungsindizes (Gbl/Gz) an den verschiedenen Kulturtagen mit AB-Plasma (AB) und Thrombozythämie-Serum II (SII) für Versuch IV.

Versuch V : Patient M.M. mit der Diagnose CML

Zusatz		AB	AB	AB	AB	AB	SII	SII	SII	SII	SII
Kulturtag	0	2	4	6	8	10	2	4	6	8	10
Kulturnr.	34827	34828	34829	34830	34831	34832	34833	34834	34835	34836	34837
Leuko	2200	1750	2200	950	400	1000	2100	2500	1250	400	250
Mbl	15	7	5	0	0	0	15	0	0	0	0
Promy	94	28	0	0	0	0	204	190	79	8	6
My	403	191	53	0	0	0	485	233	113	7	0
Meta	328	277	110	0	0	0	418	128	56	2	0
Stab	350	332	119	0	0	0	233	133	15	2	0
Segm	858	506	963	170	0	0	375	1156	542	165	76
Promo	33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mono	77	33	31	0	0	0	48	23	5	0	0
Makro	0	256	827	653	312	900	167	460	338	167	126
Ly	42	109	92	120	88	90	92	48	41	31	28
Mebl %	0	0,2	0	0	0	0	1,9	2,5	1,4	2	2,8
Promeg %	0	0,4	0	0	0	0	0,9	1,9	1,8	0,6	0,4
Mega %	0	0	0	0,7	0	1	0,2	0,7	1,6	2	2,5
MI °/oo	0	0	0	0	0	0	15	0	0	0	0
Gbl/Gz	0,68	0,58	0,15	0	0	0	1,7	0,42	0,44	0,1	0,08

Tab.5: Zusammenstellung der absoluten Zahlen der weißen Reihe und der Lymphozyten pro µl, der Zellen der Megakaryopoese in %, der Mitoseindizes (MI) in °/oo und der Reifungsindizes (Gbl/Gz) an den verschiedenen Kulturtagen mit AB-Plasma (AB) und Thrombozythämie-Serum II (SII) für Versuch V.

Versuch VI : Patientin G.B. mit der Diagnose CML

Zusatz		AB	AB	AB	AB	AB	SII	SII	SII	SII	SII
Kulturtag	0	2	4	6	8	10	2	4	6	8	10
Kulturnr.	35008	35009	35010	35011	35012	35013	35014	35015	35016	35017	35018
Leuko	2200	1500	1150	1400	800	750	1700	1250	1600	1200	1500
Mbl	75	27	18	17	0	0	21	23	3	7	6
Promy	114	258	154	25	6	6	411	340	118	65	51
My	704	237	164	87	3	0	292	180	112	103	111
Meta	180	75	58	34	0	0	190	67	32	14	12
Stab	207	90	65	11	10	0	82	60	115	61	39
Segm	823	618	550	597	226	64	538	423	723	600	984
Promo	49	27	7	0	0	0	10	0	0	0	0
Mono	0	87	44	17	2	0	71	38	58	29	12
Makro	0	0	14	487	429	552	0	5	240	180	126
Ly	48	30	32	50	72	75	24	23	80	36	48
Mebl %	0	3,2	3	2	2,6	2,4	3,6	4,4	3,6	3,6	2,2
Promeg %	0	0,2	0,8	2,2	0,4	0,6	0	2,2	1,2	1	1
Mega %	0	0	0,2	1,2	3,6	3,9	0	0,8	2,6	4,2	4,2
MI °/oo	4	19,6	5,7	0	0	0	7,3	16,3	0	0	16,0
GbL/Gz	1,0	0,78	0,61	0,26	0,04	0,09	1,33	1,17	0,29	0,27	0,12

Tab.6: Zusammenstellung der absoluten Zahlen der weißen Reihe und der Lymphozyten pro µl, der Zellen der Megakaryopoese in %, der Mitoseindizes (MI) in °/oo und der Reifungsindizes (Gbl/Gz) an den verschiedenen Kulturtagen mit AB-Plasma (AB) und Thrombozythämie-Serum II (SII) für Versuch VI.

Versuch VII : Patient B.A. mit der Diagnose CML

Zusatz		AB	AB	AB	AB	AB	SII	SII	SII	SII	SII
Kulturtag	0	2	4	6	8	10	2	4	6	8	10
Kulturnr.	34191	34192	34193	34194	34195	34196	34197	34198	34199	34200	34201
Leuko	2200	1300	800	400	250	150	1250	850	600	550	350
Mbl	64	16	0	3	0	0	2	0	0	1	0
Promy	81	8	0	0	0	1	0	0	0	0	0
My	187	34	0	0	0	0	38	2	0	0	0
Meta	64	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Stab	46	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Segm	1008	261	69	8	0	1	193	20	6	0	0
Promo	59	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2
Mono	213	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Makro	0	452	433	214	176	67	490	533	336	339	238
Ly	464	504	298	170	74	81	513	287	256	208	110
Mebl %	0,4	0,8	0	0	0	0	0,8	0	0	0	0
Promeg %	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mega %	0	0	0	1,2	0	0	0	1,0	0,2	0,2	0
MI °/oo	0	4,5	0	2,5	0	0	6,2	0	0	0	1
Gbl/Gz	0,36	0,21	0	0,37	0	1	0,21	0,1	0,17	0	0
PE %	0,4	0,4	0	0	0	0	0,2	0	0	0	0
oE %	0,2	0	0	0	0	0	0,2	0	0	0	0

Tab 7: Zusammenstellung der absoluten Zahlen der weißen Reihe und der Lymphozyten pro µl, der Zellen der Megakaryopese in %, der Mitoseindizes (MI) in °/oo und der Reifungsindizes (Gbl/Gz) an den verschiedenen Kulturtagen mit AB-Plasma (AB) und Thrombozythämie-Serum II (SII) für Versuch VII.

Versuch VIII : Patient H.K. mit der Diagnose OMS

Zusatz		AB	AB	AB	AB	AB	SII	SII	SII	SII	SII
Kulturtag	0	2	4	6	8	10	2	4	6	8	10
Kulturnr.	35029	35030	35031	35032	35033	35033a	35034	35035	35036	35037	35038
Leuko	2200	1100	950	1000	800	1000	1000	1200	700	600	600
Mbl	13	11	0	0	16	10	4	2	0	0	0
Promy	66	44	20	0	163	160	24	15	7	16	36
My	234	42	13	0	0	0	58	90	49	20	0
Meta	31	20	6	0	0	0	40	64	17	0	0
Stab	154	59	17	0	0	0	56	64	11	0	0
Segm	1636	858	764	610	8	0	752	758	497	452	430
Promo	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mono	0	7	13	0	0	0	0	10	0	0	0
Makro	0	24	47	60	373	497	10	47	57	43	0
Ly	66	22	65	325	218	310	38	114	53	44	118
Mebl %	0	0,4	0,6	0,5	1,9	1,6	1,2	2,2	0,8	2,2	1,2
Promeg %	0	0	0	0	0,9	0,7	0	0,4	0,4	0,8	0,3
Mega %	0	0	0	0	0	0	0	0,4	0	1,2	1,2
MI °/oo	25	0	0	0	0	0	0	27	0	0	0
Gbl/Gz	0,19	0,14	0,05	0	0,29	0	0,15	0,2	0,09	0,07	0,08

Tab.8: Zusammenstellung der absoluten Zahlen der weißen Reihe und der Lymphozyten pro µl, der Zellen der Megakaryopoese in %, der Mitoseindizes (MI) in °/oo und der Reifungsindizes (Gbl/Gz) an den verschiedenen Kulturtagen mit AB-Plasma (AB) und Thrombozythämie-Serum II (SII) für Versuch VIII.

Versuch IX : Patient H.B. mit der Diagnose OMS

Zusatz		ES	ES	ES	ES	ES	SI	SI	SI	SI	SI
Kulturtag	0	2	4	6	8	10	2	4	6	8	10
Kulturnr.	32506	32512	32513	32514	32515	32516	32517	32518	32519	32520	32521
Leuko	2200	1700	350	750	150	300	750	400	900	800	450
Mbl	9	7	2	0	0	0	3	2	13	12	
Promy	53	28	5	13	0	0	2	3	0	0	
My	100	36	9	11	0	0	11	2	0	0	
Meta	49	28	6	5	1	0	0	0	0	0	
Stab	236	29	2	3	0	0	2	0	0	0	
Segm	1291	900	119	173	16	0	506	170	199	48	
Promo	13	4	1	0	1	0	2	0	0	0	
Mono	200	21	9	6	4	0	7	0	0	0	
Makro	0	327	110	342	96	300	102	157	579	592	
Ly	236	289	79	184	30	0	106	62	99	148	
Mebl %	0,6	1,0	1,5	0,4	0	0	1,2	0,6	0,7	0	
Promeg %	0	0,4	0,7	0	0,5	0	0	0,2	0	0	
Mega %	0	0,4	0,2	1,4	0,5	0	0	0,2	0,4	0	
MI °/oo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Gbl/Gz	0,11	0,11	0,18	0,16	0,1	0	0,3	0,04	0,06	0,25	

nicht auswertbar

Tab.9: Zusammenstellung der absoluten Zahlen der weißen Reihe und der Lymphozyten pro µl, der Zellen der Megakaryopoese in %, der Mitoseindizes (MI) in °/oo und der Reifungsindizes (Gbl/Gz) an den verschiedenen Kuluttagen mit Eigenserum (ES) und Thrombozythämie-Serum I (SI) für Versuch IX.

Versuch X : Patient E.M. mit der Diagnose OMS

Zusatz		ES	ES	ES	ES	ES	SI	SI	SI	SI	SI
Kulturtag	0	2	4	6	8	10	2	4	6	8	10
Kulturnr.	32658	32665	32665	32666	32667	32668	32674	32675	32676	32677	32678
Leuko	2200	1200	550	650	400	700	1550	600	650	650	1100
Mbl	33	7	7	0	2	0	0	0	0	0	
Promy	22	2	1	0	1	0	20	0	0	0	
My	51	2	0	0	0	0	59	15	0	0	
Meta	14	2	0	3	0	0	6	1	3	0	
Stab	253	20	0	0	0	0	37	0	0	0	
Segm	1644	754	251	10	0	4	1382	432	108	0	
Promo	4	0	0	0	0	0	3	3	0	0	
Mono	51	2	2	0	0	0	26	0	0	0	
Makro	0	310	231	539	326	590	0	89	373	512	
Ly	117	68	33	72	62	83	0	52	166	125	
Mebl %	0,5	1,1	2,1	1,0	0,3	0,6	0,9	0,3	0	0	
Promeg %	0	0,6	0,8	1,0	0	0,6	0	0,3	0	0,4	
Mega	0	0,9	1,6	2,0	2,0	2,1	0,2	0,3	0	1,5	
MI °/oo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Gbl/Gz	0,06	0,02	0,03	0,3	0	0	0,06	0,04	0.03	0	

nicht auswertbar

Tab.10: Zusammenstellung der absoluten Zahlen der weißen Reihe und der Lymphozyten pro µl, der Zellen der Megakaryopoese in %, der Mitoseindizes (MI) in °/oo und der Reifungsindizes (Gbl/Gz) an den verschiedenen Kulturtagen mit Eigenserum (ES) und Thrombozythämie-Serum I (SI) für Versuch X.

Frau Prof.Dr.Irene Boll danke ich für die Überlassung des Themas und die zahlreichen Anregungen bei der Abfassung der Arbeit.

LEBENSLAUF

Katharina Susanna Zeller
geb.: 11. Juli 1953 in Salzburg, Österreich

Eltern:	Michael Zeller und Ehefrau Katharina Zeller, geb. Nothdurft
1960-1964	Volksschule in Freiburg
1964-1972	Droste-Hülshoff-Gymnasium in Freiburg
Juni 1972	Abitur
SS 1973	Studium der Chemie an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
1973-1976	Berufsfachschule für Pharmazeutisch-technische Assistenten in Freiburg
1976-1978	Berufstätigkeit als Pharmazeutisch-technische Assistentin
1978-1984	Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin
Juni 1984	Approbation als Ärztin